Aus der III. Medizinischen Universitäts-Poliklinik
zu Berlin
(Stellvertr. Direktor: Professor Dr. Unverricht)

„Klinische Beobachtungen an zwei Fällen von Haemochromatose".

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Wilhelm Klut
aus Berlin.

Tag der Promotion: 20. Januar 1937

739

Berlin
Wilhelm Gotthof, Berlin-Steglitz, Schöneberger Straße 4

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. R. Siebeck

Referent: Prof. Dr. W. Unverricht

Korreferent: Prof. Dr. W. Jansen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Während noch Lubarsch und seine Schüler unter der Bezeichnung „Haemochromatose" nur eine Anhäufung von bestimmten endogenen Pigmenten in einzelnen Geweben oder Organen des Körperes verstanden, dem Begriff also ausschließlich eine pathologisch-anatomische Bedeutung zuerteilten, weiß man heute aus den Arbeiten Wegeners, daß die Haemochromatose eine Systemerkrankung ist, die sich auch klinisch durch eine ganze Reihe typischer Symptome bemerkbar machen kann. Im Vordergrund aller dieser Symptome steht eine Verfärbung einzelner oder mehrerer Organe, die bedingt ist durch Ablagerung bestimmter Farbstoffe in denselben. Um welche Farbsubstanzen es sich dabei handelt, wo sie gebildet werden und aus welchen Körperbestandteilen sie sich bilden, ist sowohl in chemischer als auch in physiologischer Hinsicht noch nicht restlos geklärt. Für die Pathogenese der Haemochromatoseerkrankungen ist es an und für sich bedeutungslos, welche Organe die Pigmentation zeigen. Für die klinische Diagnose sowie für die gesamte Abwicklung des Krankheitsprozesses in funktionell-pathologischer Hinsicht ist die Lokalisation der Pigmentanhäufung von entscheidender Wichtigkeit. Eine Haemochromatose einzelner innerer Organe läßt sich nämlich mit Hilfe der üblichen Untersuchungsmethoden bisher noch nicht mit Sicherheit feststellen. Mit anderen Worten, das Krankheitsbild der Haemochromatose läßt sich intra vitam nur dann diagnostizieren, wenn die Verfärbung der Gewebe äußerlich sichtbar ist oder wenn die in Betracht kommenden Pigmentsubstanzen in den Körperabgängen oder anderen Exkreten, wie Schweiß, Speichel usw. nachgewiesen werden. In der Mehrzahl der Fälle werden die Pigmente so fest in den Geweben verankert sein, daß sie eben nicht mit physiologischen Stoffwechselprodukten ausgeschieden werden. In diesem Falle spricht man dann auch von der sog. „Bronzepigmentose", eine Bezeichnung, die ihre Erklärung in der eigentümlichen bronzeähnlichen Hautverfärbung findet.

Wie u. a. aus Sektionsbefunden des Pathologisch-anatomischen Institutes der Universität Frankfurt a. M. bekannt geworden ist, gibt es Haemochromatosekrankheiten, bei denen schwere Pigmentzirrhosen der Leber und Milz bei völlig normaler Hautpigmentierung gefunden wurden. Die Pigmentablagerung in den inneren Organen bewirkt nämlich bestimmte krankhafte Veränderungen im Parenchym, die pathologisch-anatomisch nachweisbar sind und sich klinisch durch Ausfallserscheinungen bemerkbar machen, wie das bei fast allen auch unspezifischen Parenchymschädigungen der Fall ist. Daher können z. B. bei Leber-Parenchymschädigungen die Ausfallserscheinungen die gleichen sein, ob die schädigende Noxe einmal Quecksilber oder Alkohol oder das andere Mal ein endogen entstandenes Stoffwechselprodukt ist, wie in unserem Falle die Haemochromatosepigmente es sind. Das bedeutet also, daß die klinischen Symptome einer Leberschädigung durch Haemochromatose unspezifisch und somit nicht von anderen Lebererkrankungen mit den gleichen Ausfallserscheinungen zu unterscheiden sind.

Aehnlich verhält es sich hierbei mit verschiedenen anderen parenchymatösen Organen des Körpers, wie Milz, Hoden, vielleicht auch Niere usw. Erst durch die Kombination mehrerer Ausfallserscheinungen von Seiten verschiedener Organe zusammen mit den sichtbaren Symptomen der Hautverfärbung war es früher möglich, die Diagnose „Haemochromatose" zu stellen.

Was nun die Veränderungen an den inneren Organen betrifft, so handelt es sich im wesentlichen um Schädigungen der Leber, der Milz, der Hoden und vor allem der Bauchspeicheldrüse. Diese ist merkwürdigerweise in fast allen bekannt gewordenen Fällen ausschließlich in ihrem insulären Anteil betroffen. So sieht man hierbei im Laufe der Erkrankung einen rein pankreatogenen Diabetes sich entwickeln, während die exkretorische Funktion der Bauchspeicheldrüse ungestört bleibt. Ist der innersekretorische Funktionsapparat betroffen, so kommt es in den meisten Fällen sogar zu einem sehr schweren Diabetes, der im allgemeinen recht schlecht therapeutisch zu beeinflussen ist. Früher bildete die Glykosurie zusammen mit der Hautverfärbung das Hauptsymptom der Haemochromatosekrankheit. Dieser sogenannte „Bronzediabetes" ist zuerst als eigenes Krankheitsbild beschrieben worden, obwohl damals schon auf die gleichzeitigen Veränderungen der Leber hingewiesen wurde.

Wie oben schon erwähnt, führen die pathologisch-anatomischen Veränderungen, d. h. die Pigmentanhäufungen und -ablagerungen in den Geweben zu entzündlichen Prozessen, die chronisch werden und zu zirrhotischen Endstadien führen. So findet sich an der Leber meistens die hypertrophisch-zirrhotische Form als Zeichen des chronisch-entzündlichen Vorganges. Diese hypertrophische Leberzirrhose läßt sich als solche palpatorisch leicht nachweisen, während die Pankreaszirrhose sich dem klinischen Nachweis fast gänzlich entzieht, falls nicht eine bereits vorhandene Glykosurie auf die Mitbeteiligung des Pankreas hinweist. In manchen Fällen wird sich eine Pankreatitis durch das Auftreten Head'scher Zonen im Bereiche der unteren Thorakalsegmente vermuten lassen. Die Milz ist meist wenig vergrößert; oft läßt sich ein Milztumor palpatorisch nicht nachweisen, obwohl der autoptische Befund ziemlich starke Hämosiderineinlagerungen in der Milz zeigt. Auch die Veränderungen an den Hoden machen sich klinisch nur an den Ausfallerscheinungen bemerkbar, denn die den Impotenzerscheinungen vorausgehenden Schwellungen und Entzündungen sind ganz inkonstant und kommen nicht in allen Fällen vor. Soviel sei zunächst über die Symptome von Seiten der inneren Organe gesagt.

Alle diese Symptome sind letzten Endes in ihrer gesamten Kombination Zeichen von Krankheitsprozessen an verschiedenen Organen, die bedingt sind durch Funktionsstörungen des Stoffwechsels, und zwar höchstwahrscheinlich nur eines einzigen spezifischen Stoffwechselvorganges, wie später gezeigt werden soll.

Die Tatsache, daß die Erscheinungen dieser hier zu behandelnden Stoffwechselkrankheit einerseits recht unspezifisch, wenn wir von der oft fehlenden charakteristischen Verfärbung der Haut absehen, und bezüglich des Auftretens aller Einzelsymptome recht variabel sind, und daß andererseits das Wesen der Krankheit, ihre pathogenetische Deutung früher noch mehr oder weniger völlig unbekannt war, erklärt es, daß ein und die-

selbe Krankheit unter den verschiedensten Namen von zahlreichen Autoren beschrieben wurde.

Als erster war es offenbar Troissier, der im Jahre 1871 dieses Krankheitsbild schilderte, und zwar als „cirrhose pigmentaire dans le diabète sucre". Er erwähnt in seiner Arbeit als Hauptsymtom die Braunfärbung der Haut und deutet eine Lebervergrößerung und Glykosurie als Nebenbefund. Der Name „Bronzediabetes" tritt zuerst bei Béraulte auf, der dasselbe Krankheitsbild auch als „Cachexie pigmentaire" beschrieb. Zusammenhängend wird das klinische Bild von Hanot und Chauffard als „Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucre" erläutert. In einer neueren Veröffentlichung über den Bronzediabetes berichten die französischen Forscher Labbé, Boulin und Petresco über einige Fälle mit atrophischer Leberzirrhose, Diabetes und Pigmentation der Haut. Es wird jedoch hierzu bemerkt, daß diese Fälle mit atrophischer Leberzirrhose relativ selten sind im Vergleich zu denen mit hypertrophischer Leberzirrhose. In Deutschland, wo Martinek als erster die Krankheit als „Pigmentzirrhose-Diabetes" erörterte und späterhin Anschütz vom „Haematochromatosediabetes" sprach, bürgerte sich die Bezeichnung „Bronzediabetes" ein. Hierbei ist zu beachten, daß alle diejenigen Fälle, bei denen das Hauptsymptom der Glykosurie fehlte, nicht berücksichtigt und unter den verschiedensten Namen als besondere Krankheit aufgezählt wurden. Man sprach von der „Pigmentzirrhosenkrankheit", von „Bronzekrankheit", eine Bezeichnung, die sehr irreführend ist, da man heute unter „Bronzekrankheit" eine ganz andere, durch Unterfunktion der Nebennieren bedingte Erkrankung, den „Morbus Addison" versteht. Nebenbei sei ausdrücklich noch bemerkt, daß die Pigmentation der Haut beim Morbus Addison durch ganz andere Pigmente bedingt ist.

Der Bronzediabetes hat, soweit bisher bekannt ist, nichts mit einer Insuffizienz der Nebennieren zu tun.

Es wäre nun zwecklos, weiterhin auf alle die Bezeichnungen ein und derselben Krankheit einzugehen. Von großem Interesse ist erst wieder die Tatsache, daß von Recklinghausen als erster die verschiedenen Formen der geschilderten Bronzeerkrankungen unter dem einheitlichen Namen „Haemochromatose" zusammenfaßt und das Wesen der Erkrankungen als Stoffwechselstörung im Eisenhaushalt des Körpers erkennt. Nach ihm spielt das Eisen in der Pathogenese der Haemochromatose die Hauptrolle. Es handelt sich um eine Ablagerung eines eisenhaltigen Pigmentes, des sogenannten Haemosiderins in den Geweben. Nachdem nun auch von anderen Autoren das Wesen der Krankheit in einer pathologischen Verarbeitung des Eisens im Körper erkannt wurde, die Krankheit auch als „Haemosiderose" angesprochen wurde, ist der primäre Sitz der Erkrankung, d. h. dasjenige Organ, welchem die verantwortlichen Zellen für Eisenstoffwechselfunktionen angehören, noch nicht restlos geklärt. Davon soll später bei der pathologischen Physiologie der Haemochromatose die Rede sein.

Das klinische Bild der Haemochromatose als feststehenden Begriff schildert Wegener, ein Schüler Eppingers, der sich eingehend mit dem Wesen dieser Krankheit beschäftigt hat, in allen Einzelheiten und definiert die Erkrankung folgendermaßen: „Es ist darunter klinisch eine eigentümliche, gut charakterisierbare Stoffwechselerkrankung zu verstehen, die

durch verminderte Eisenausfuhr bei normaler Eisenzufuhr und pathologisch-anatomisch durch Ablagerung beträchtlicher Eisenmengen, d. i. eine Siderose fast aller Organe ausgezeichnet ist. Ihre wichtigsten Symptome sind eine fahlgraue, braune Hauptverfärbung und eine Lebervergrößerung. Ihnen können sich andere bedeutsame Zeichen zugesellen."

Im Laufe der Jahre wurden nun aus verschiedenen Ländern Krankheitsbilder dieser Art mitgeteilt, insbesondere waren es wieder die Franzosen, die das klinische Bild der verschiedenen Formen unterschieden, und zwar stellten sie 6 Variationen der Haemochromatose auf:

1. Hypertrophische Pigmentzirrhose mit Diabetes, Melanodermie, visceraler Siderose. Bei dieser Form, die 1839 von Letulle angegeben worden ist, soll die Prognose relativ gut sein.
2. Diabetes und Melanodermie ohne Leberzirrhose, wie aus den Sektionsprotokollen solcher Fälle hervorgeht. Es sei hierbei betont, daß der Ausdruck Melanodermie in diesen hier beschriebenen Fällen einzig und allein für die Braunverfärbung der Haut gelten soll, nicht aber eine spezifische Pigmentation mit dem physiologisch in geringen Mengen vorhandenen Farbstoff Melanin bedeuten soll. Diese Form wäre also mit Sicherheit erst durch die Autopsie zu bestätigen.
3. Diabetes und Pigmentzirrhose der Leber ohne Melanodermie, eine Form, die sich ebenfalls nur auf dem Sektionstisch diagnostizieren läßt, die aber naeh den Angaben der Autoren relativ häufig auftritt.
4. Diabetes mit Visceralhaemochromatose ohne Hautpigmentation; dieses Krankheitsbild läßt natürlich klinisch nicht eine Haemochromatose vermuten. Man könnte dann u. a. an eine Haemochromatose denken, wenn sich die Glykosurie, besonders die Glykämie auch durch hohe Insulingaben nicht recht beeinflussen läßt, denn, wie schon zitiert, ist der Haemochromatose-Diabetese fast immer eine Diabetes gravis.
5. Leberzirrhose allein mit Hamosiderose der inneren Organe ohne Melanodermie, ebenfalls eine von Letulle angegebene Form, die sich erst postmortal erkennen läßt.
6. Melanodermie allein, der sogenannte Morbus Gouget. Auch hier kommt differentialdiagnostisch vieles andere in Frage. Man denke an Arsenmelanose, Argyrosis, Morbus Addison. In vielen Fällen wird man sich anamestisch in Bezug auf die Diagnose Klarheit verschaffen können.

In neuester Zeit ist von den französischen Klinikern Labbé, Boulin, Napoeux und Ulray ein Fall von „Diabète bronzé avec infantilisme" beschrieben worden. Bei der Sektion dieses Falles wurde eine fast totale Degeneration der Hypophyse, der interstitiellen Hodenzellen mit starker Haemosiderose festgestellt, außerdem eine Leber- und Pankreaszirrhose mit Haemosiderinablagerungen. Vermutlich handelt es sich hier auch um eine Kombination mit dem Diabetes insipidus. Gennes, Delarne und Véricourt berichteten im vergangenen Jahr von einem Fall mit Infantilismus und Myocardschaden, den sie mit Haemochromatose in unmittelbar kausalen Zusammenhang brachten. Wenn auch von zahlreichen Autoren das Bild der Haemochromatose in den verschiedensten Formen beschrieben wurde, so sind doch die Haemochromatoseerkrankungen sicher nicht so

häufig, wie es vielleicht den Anschein haben könnte. So wurde im Jahre 1928 von Bork eine statistische Aufzählung aller damals bekannt gewordenen Bronzediabetesfälle herausgegeben. Es handelt sich um 111 Fälle dieser Art. In allerneuster Zeit hat Sheldon 304 Fälle von Haemochromatosis aus der Weltliteratur zusammenstellen können.

Bevor nun zur näheren Erörterung der Haemochromatose übergegangen wird, mögen jetzt erst 2 Fälle eingehender demonstriert werden, die in der III. Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Berlin zur Beobachtung kamen. Es handelt sich in beiden Fällen um poliklinische Patienten im mittleren Lebensalter, die seit mehreren Jahren in Beobachtung stehen. Zunächst mögen die Krankengeschichten in kurzen Auszügen geschildert werden.

1. Fall: J. F., 57 Jahre alt, früher Fleischer, jetzt Restaurateur. Von der Familienanamnese ist nichts von Wichtigkeit. Die Eltern waren gesund, beide sind an Altersschwäche gestorben, zwei Geschwister sind ebenfalls gesund.

Der Patient war früher stets gesund. Von Kinderkrankheiten ist nichts bekannt. Mit 15 Jahren wurde angeblich eine Drüsenoperation am Hals vorgenommen. 1921 erlitt der Patient eine luetische Infektion. Er begab sich sofort in ärztliche Behandlung, machte eine Salvarsankur durch. Nach seiner Aussage ist er weder mit Quecksilber noch mit Wismut behandelt worden. Er fühlte sich während und nach der Kur völlig wohl und hatte keinerlei Veränderungen an seinem Körper bemerkt. Er war niemals gelb, hat auch stets alle Speisen vertragen können. Von frühester Jugend an trank er regelmäßig und viel Alkohol in Form von Bier und Schnaps. Nach starken Alkoholgenüssen traten manchmal akute Magen- und Darmstörungen auf. Ungefähr vor 8 Jahren, d. h. im Jahre 1928, bemerkte der Patient, wie seine Hautfarbe ganz allmählich dunkler wurde, und zwar besonders an den unbedeckten Körperstellen wie Gesicht und Handrücken, gleichzeitig aber auch in der Umgebung des Nabels und am Scrotum. Nach den Angaben des Patienten soll der Gesichtsfarbton wenig Aehnlichkeit gehabt haben mit dem eines von der Sonne gebräunten Menschen. Vielmehr sei die Farbe etwas schmutzig-braun, ins Graugrüne übergehend, gewesen. Da sich der Patient dabei körperlich völlig wohlfühlte und glaubte, daß die Verfärbung durch starke Sonnenbestrahlung hervorgerufen worden sei, konsultierte er damals keinen Arzt, sondern wartete ab, bis andere Erscheinungen auftraten. Denn gleichzeitig mit der Verfärbung entwickelten sich ganz allmählich stärker werdende ziehende Schmerzen in beiden Hoden, während die sexuelle Potenz erheblich abnahm. Ein Arzt stellte zu dieser Zeit eine beiderseitige Hodenschwellung geringen Grades fest und verordnete Wärme, Medikamente und veranlaßte den Patienten, für längere Zeit ein Suspensorium zu tragen. Die Schmerzen ließen langsam nach, ohne daß die sexuelle Potenz wieder zunahm. Eine damals vorgenommene Blutuntersuchung auf Wassermannsche Reaktion ergab negativen Befund. Im Laufe der Jahre wurden die sexuellen Ausfallserscheinungen immer stärker, bis die Libido nach ungefähr 3 bis 4 Jahren völlig erlosch. Nach den Aussagen des Patienten waren die Hodenschwellungen fast zurückgegangen. Eine geringe Vergrößerung der Hoden gegen früher war aber geblieben. Schmerzen waren nie wieder aufgetreten. Die Braun-

färbung der Haut hatte indessen immer mehr zugenommen, ohne daß jemals ein Juckreiz oder eine Spannung verspürt wurde. Ungefähr 2 Jahre nach Auftreten der Hautverfärbung wurde der Patient kurzatmig. Der behandelnde Arzt diagnostizierte eine leichte Herzmuskelschwäche ohne einen besonderen Befund an anderen Organen zu erheben. Etwa 1933 wurden die Atembeschwerden größer. Jetzt fühlte man bei der Untersuchung eine vergrößerte Leber und Milz. Die Urinuntersuchungen, die mehrmals angestellt wurden, ergaben Spuren von Eiweiß, jedoch niemals Zucker. Nach Angaben des Patienten ist der Harn stets dunkel gewesen. Beschwerden sind mit Ausnahme der Kurzatmigkeit nie aufgetreten. Patient trank trotz Verbot des behandelnden Arztes ständig weiter in beträchtlichen Mengen Alkohl. Von Medikamenten nahm er angeblich außer der vom Arzt verordneten Digitalistropfen nie etwas zu sich. Der Zustand hatte sich dann in den letzten Jahren nicht mehr wesentlich verändert. Gelegentlich waren die Beine etwas angeschwollen, die Hautverfärbung hat nicht mehr zugenommen, die sexuelle Potenz ist vollkommen erloschen. Im Juni 1936 traten zum ersten Male anginoide Beschwerden auf, weswegen Patient die Universitätspoliklinik aufsuchte. Damals wurde folgender Befund erhoben:

Der Kranke befindet sich in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Es handelt sich um einen pyknischen Habitus, das Alter ist dem Aussehen entsprechend. Die Haut ist am ganzen Körper ziemlich dick, straff gespannt und trocken. Die Gesichtshaut, der Nacken, Hals sowie die Umgebung des Nabels, die Inguinal- und Genitalhaut, die Hände und Füße sind intensiv graubraun bis graugrün gefärbt. Die übrige Körperhaut ist gleichmäßig gelbbraun, nur etwas brauner als die normale Hautfarbe. Die Lippen sind stahlblau. Der Nabel, die Haut in der Umgebung des Anus und die hintere Scrotalfläche sind tief graubraun bis schwarz verfärbt. Die Scleren sind normal hell, nirgends ikterisch. Die Haut ist im ganzen blaß, nirgends gerötet, geschuppt oder fleckig. Die Haare sind dunkelblond, in der Temporalgegend leicht grau meliert. Die Achselhöhlenbehaarung ist mäßig stark, ebenso die Behaarung des mons pubis.

Kopf und Hals: Der Kopf ist nach allen Seiten frei beweglich. Es besteht keine Druck- und Klopfempfindlichkeit. Die Lidspalten sind seitengleich, die Pupillen weisen ebenfalls keine Differenzen auf, sind gleichmäßig rund, und reagieren prompt auf Licht und Konvergenz.

Mundhöhle: Das Gebiß ist defekt, zum Teil kariös. Die Zunge ist schwach belegt, frei beweglich und wird ohne Tremor herausgestreckt. Die Mundschleimhaut weist auf beiden Wangenseiten mehrere Hirsekorn- bis linsengroße dunkle Flecke auf. Die Tonsillen sind beiderseits stark zerklüftet und mit Schleim belegt. Die hintere Rachenwand ist etwas gerötet. Kieferwinkel- und Halsdrüsen sind nicht tastbar, Struma ist nicht vorhanden.

Thorax: faßförmig, symmetrisch.

Lungen: Grenzen an gehöriger Stelle beiderseits mäßig verschieblich. Ueber beiden Lungen gleichmäßig voller Klopfschall, angedeuteter Schachtelton, leises Vesiculäratmen.

Herz: Die Herzdämpfung ist nach links um einen Querfinger über die Medioclavicularlinie verbreitert, die rechte Herzgrenze entspricht dem rech-

ten Sternalrand. Das Herz ist etwas hochgedrängt und quergelagert durch den vorhandenen Meteorismus. Die Töne sind über allen Ostien rein und leise. Aktion regelmäßig. Puls gut gefüllt, Frequenz 80 pro Minute. Der Blutdruck, gemessen nach dem Tonometer von Recklinghausen beträgt 140/90 mm Hg. Bauch: trommelförmig aufgetrieben, Nabelbruchanlage. Der scharfe Leberrand ist in der Medioclavicularlinie etwa handbreit unter dem Rippenbogen tastbar und steigt nach links aufwärts, wo er in der linken Medioclavicularlinie etwa 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar ist. Weiter lateral ist eine scharfe Leberbegrenzung gegen den handbreit unter dem Rippenbogen fühlbaren unteren Milzpol nicht mehr sicher zu fühlen. Die Leber ist hart, nicht höckerig und leicht druckempfindlich. Perkutorisch herrscht über dem gesamten Abdomen unterhalb des Nabels tympanitischer Klopfschall. Eine Fluktuation ist nicht feststellbar; auch perkutorisch ist kein Ascites nachweisbar.

Genitalsystem: der rechte Hoden zeigt normale Größe, der linke ist taubeneigroß. Die Hoden sind nicht besonders druckschmerzhaft, nirgends ist Fluktuation nachweisbar. Keine Leistendrüsen palpabel. Das Membrum ist ohne besonderen Befund.

Extremitäten: leichte Oedeme der Füße und Knöchel, keine Exantheme oder Varicen.

Z. N. S.: Die physiologischen Haut- und Sehnenreflexe sind überall prompt auslösbar, keine pathologischen Reflexe nachweisbar. Romberg negativ, keine Adiadochokinese, Sensorium frei, keine Headschen Zonen nachweisbar.

Die Laboratoriumsuntersuchungen und Funktionsprüfungen ergaben folgendes Bild:

Es wurde nach einem 5proz. Alkoholprobetrunk von 300 ccm ein Magensaft ausgehebert, der freie Salzsäure 42 bei einer Gesamtacidität von 55 enthielt. Der Mageninhalt war ungefärbt, stark schleimig, nicht gallig. Milchsäure negativ. Bei der Duodenalsondierung lief zunächst klarer Duodenalsaft ab, nach Injektion von 20 ccm einer 25proz. Magnesiumsulfatlösung wurde dunkelgrüne, zähflüssige reine Galle gewonnen. Die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung der Galle zeigte einen geringen Leukozyten- und Bakteriengehalt. Der ebenfalls durch Duodenalsondierung gewonnene Pankreassaft wurde auf Typsin und Lipase untersucht. Die Trypsinbestimmung nach der Kaseinverdauungsmethode von Hammarstan ergab die normalen Verdauungswerte von 125 und 130 mg bei der zweiten Untersuchung. Der Lipasenachweis zeigte auch normale positive Befunde (3,5 ccm Duodenalsaft spalteten 46 mg Oelsäure aus 10 ccm Olivenöl nach 8stündiger Reaktionszeit.)

Die Diastase wurde im Blut und im Urin nachgewiesen. Die Werte schwankten zwischen 8 und 32 Wohlgemutheinheiten. Weitere Funktionsprüfungen des Pankreas wurden mit Hilfe der mikroskopischen Stuhluntersuchungen angestellt. Die Schmidtsche Kernprobe war negativ. Es wurden keine Kerne und gleichzeitig wenig Muskelfasern im Stuhl nachgewiesen. Auch Fettstühle waren nicht vorhanden. Die Untersuchung auf Blut im Stuhl war ebenfalls stets negativ.

Von den bekannten Leberfunktionsprüfungen wurde zweimal die Laevulosebelastung bei dem Patienten durchgeführt. Es wurden 100 g Laevulose

nüchtern gegeben, dabei war der Nüchternblutzucker als Ausgangswert 87 mg %, er stieg eine halbe Stunde nach der Laevuloseapplikation auf 144 mg %, nach einer Stunde auf 162 mg %, nach 1½ Stunden sank er bereits ab auf 128 mg % und gelangte nach 2 Stunden auf 120 mg %, erreichte also nicht ganz den Nüchternwert.

Die indirekte Bestimmung des Bilirubins im Serum ergab 1,65 mg %, der direkte Nachweis war schwach positiv. Im Urin war Urobilinogen stark positiv, Urobilin schwach positiv, Bilirubin stets negativ. Leucin und Thyrosin ließen sich im Urin nicht feststellen. Der Blutzucker betrug nach einer 3 Tage-Einstellung auf 100 g. Brot und 100 g Fett 87 mg %. Im Urin war weder Zucker noch Eiweiß, noch Melanin (Thormählensche Proble) nachweisbar. Die Diazoreaktion im Harn war stets negativ. Das Urinsediment bot viele harnsaure Salze, einige Leukozyten, einige hyaline und granulierte Zylinder, außerdem eine Plattenepithelien. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit gemessen nach Westergreen betrug in der ersten ½ Stunde 2, in einer Stunde 5, nach 2 Stunden 12 mm, sie war also nicht beschleunigt. Die Wassermannsche Reaktion war negativ. Das Blutbild zeigte eine mäßige Polyglobulie von 5 800 000 Erythrozyten, bei einem Haemoglobingehalt von 110 und einem Färbeindex von 0,9. Die Leukozyten betrugen 7 200, davon 5% Stabkernige, 22 % Segmentkernige, 60 % Lymphozyten (!), 10 % Eosinophile, 1% Monozyten und 2% Basophile. Basophil getüpfelte Erythrocyten wurden nicht gefunden. Die Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen ergab eine Resistenzbreite von 0,14, d. h. die Haemolyse setzte ein bei einer Kochsalzkonzentration von 0,40% und war bei einer solchen von 0,26 % vollständig. Die Gerinnungszeit des Blutes betrug 5½ Minuten, die Blutungszeit ca. 2 Minuten.

Der Harnstoff im Blut wurde mit 15,49 mg % festgestellt, was einem Reststickstoffgehalt von etwa 23 mg % entspricht und somit innerhalb der Grenzen der Norm liegt.

Weitere Bestimmungen im Blut ergaben einen Gehalt von 13,5 mg % Calcium, 130 mg % Cholesterin. Mangan, Kupfer und Arsen ließen sich auch mit den mikrochemischen Methoden nicht in Spuren nachweisen. Eisenbestimmungen wurden mehrmals angestellt, und zwar befanden sich in 20 ccm Blut (nicht Serum) 14,1 mg Fe203 bei der ersten Untersuchung als Nüchternwert, später ergab die Untersuchung unter den gleichen Bedingungen den Wert von 14,3 mg Fe_2O_3, das entspräche also einem Gehalt an reinem Eisen von 49,35 mg % und 50,05 mg % beim zweiten Male im Blut. Haematoporphyrine wurden spektoskopisch nicht gefunden.

Im Harn wurden bei mehrfachen Untersuchungen in 9 Untersuchungsproben geringe Spuren von Eisen gefunden, in 4 anderen Proben fehlten auch Spuren von Eisen. Eine quantitative Bestimmung des Harneisens läßt sich wegen dieser verschwindend geringen Mengen nicht ausführen. Eine genauere Eisenstoffwechselbilanz, wozu auch eine Stuhluntersuchung auf Eisen notwendig wäre, ist aus später zu erörternden Gründen nicht aufgestellt worden.

Auch Mangan, Kupfer und Arsen wurden in den Urinproben bei mehrfacher Untersuchung nicht gefunden.

Die Probeexcision eines Hautstückes von der mit am stärksten pigmentierten Halsgegend zeigte am histologischen Schnitt eine normale Melaninpigmentierung und eine Anhäufung von Haemosiderin in körniger und diffuser Verteilung, nachgewiesen mit der Berliner Blaureaktion.

Von den aufgezählten Untersuchungen wurden verschiedene im Laufe der Beobachtung an dem Patienten wiederholt, ohne daß wesentliche Aenderungen in den Untersuchungsbefunden auftraten. Der Patient selbst fühlt sich subjektiv wohl, er wird wegen seiner anginoiden Beschwerden und Herzmuskelschwäche mit Diät, gefäßerweiternden Mitteln oder Digitalis behandelt.

Bevor auf die Besprechung und Deutung der einzelnen Befunde eingegangen werden soll, erscheint es angebracht, zunächst von einem zweiten Fall, der in dieselbe Gruppe des eben geschilderten Krankheitsbildes gehört, zu berichten.

2. Fall: Es handelt sich um den 41jährigen Rentenempfänger G. Cz., dessen Krankengeschichte wesentlich komplizierter erscheint. In der Familienanamnese ist ebenfalls nichts von Bedeutung. Der Vater ist mit 71 Jahren an den Folgen eines Unfalles gestorben. Die Mutter und seine 6 Geschwister sind gesund. Patient war verheiratet, seine Frau ist an Lungen- und Darmtuberkulose gestorben. Die Tochter ist gesund.

Der Patient hatte als Kind Masern, war sonst bis zu seinem 20. Lebensjahre stets gesund. Er hatte als Steinträger auf dem Bau gearbeitet, war kräftig und leistungsfähig, lebte im allgemeinen mäßig, trank selten, und auch dann nur wenig Alkohol. Er hatte nie mit Blei, Arsen, Quecksilber oder Kupfer zu arbeiten. Er ist auch niemals geschlechtskrank gewesen. 1915 wurde Patient im Kriege verschüttet und am linken Unterarm durch ein MG-Geschoß verwundet. Angeblich ist kein Splitter in der Wunde geblieben. 1916 wurde er wiederum verschüttet und erhielt einen Kopfschuß rechts hinten über dem Ohr. Patient war angeblich 4 Tage bewußtlos, es wurde ein Schädelbruch festgestellt. Für kurze Zeit traten Sprachstörungen ein, am rechten Auge entwickelte sich ein Brillenhämatom. Nach dieser zweiten Verwundung lag der Patient 7½ Monate im Lazarett. Während dieser Zeit litt er an Magen- und Rückenschmerzen und hatte Paraesthesien in beiden Beinen. Damals wurde nach Angabe des Patienten eine Magengrippe festgestellt. Patient sei auch zum ersten Male gelb gewesen, und habe grüne, dicke Galle erbrochen. Er wurde dann als militäruntauglich entlassen. 1917 stellte man einen Lungenspitzenkatarrh fest, der jetzt völlig ausgeheilt ist. Seit dieser fraglichen Grippe litt Patient dauernd an Magen- und Rückenschmerzen, so daß er nur leichte Arbeiten verrichten konnte. Er gibt an, jetzt oft gelb gewesen zu sein. Die Schmerzen seien krampfartig in der Nabelgegend aufgetreten, im Liegen haben sie sich gebessert. Da diese Schmerzattacken nicht nachließen, entschloß sich der Patient auf Anraten eines Arztes, sich 1927 in einem Krankenhaus aufnehmen zu lassen, wo er rein diätetisch auf Magengeschwürsleiden behandelt wurde. Der Zustand besserte sich etwas, so daß der Patient nach Entlassung wieder leichte Gartenarbeit verrichten konnte. 1931 wurde angeblich in der Charité ein Haematom der Leber und des Pankreas festgestellt. 1932 wurde Patient wiederum gelb, hatte oft Erbrechen, Mattigkeit und Schweißausbrüche und Durchfälle. Der

Stuhl soll ganz hell gewesen sein. Er wurde nun wiederum in ein Krankenhaus aufgenommen, wo damals erstmalig ein Diabetes festgestellt wurde. Nach den Befunden der dortigen Krankengeschichten war der Patient in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Die Gesichts- und Körperfarbe war rötlich gelb. Die Leber war 3 Querfinger über den Rippenbogen vergrößert und druckempfindlich, die Milz eben tastbar. In der Nabelgegend fand sich eine druckempfindliche Resistenz; auch die Nieren waren leicht druckempfindlich. Die damals angefertigten Röntgenbilder ergaben eine ulkusverdächtige Stelle am oberen Duodenum. Die sonstigen Bilder von Herz, Lunge, Magen und übrigem Darm, von Nieren, Uretern und Blase zeigte keine pathologischen Befunde. Die mehrfach angestellte Blutsenkungsreaktion zeigte Senkungsgeschwindigkeiten von 8—10 Stunden. Das Blutbild ergab einen Haemoglobingehalt von 108 % bei 5 300 000 Erythrocyten und einem Färbeindex von 1,01, außerdem eine relative Lymphocytose von 49 % Lymphocyten. Die Blutkörperchenresistenzbestimmung hatte den Wert von 0,50 zu 0,41. Die Diastasebestimmung im Blut ergab 8 Wohlgemutheinheiten. Bilirubin im Blut 0,38 mg %. Nach 100 gr Brot und sonst KH-freier Diät schwankte der Blutzucker zwischen 198 und 117 mg%. Der Reststickstoff betrug 33,6 mg %. Im Urin war manchmal Uribilinogen schwach positiv. Urobilin und Bilirubin sowie Thyrosin und Leucin waren niemals nachweisbar. Der Urinzucker betrug im Anfang 2,4 %, sank dann auf Spuren herab. Aceton und Acetessigsäure waren nie im Urin vorhanden. Die Diastase im Urin betrug 8—16 Wohlgemutheinheiten. Bei der Untersuchung das Magendarmkanals ist die Magenausheberung von Bedeutung, die nach einem Probefrühstück Säurewerte von 45 (freie HCl) und 58 (Gesamtacidität), mit einem Schichtungskoeffizienten des Mageninhaltes von 70 zu 50 und eine positive Pepsinreaktion ergab.

Im Stuhl war mehrfach die Blutprobe (Benzidin und Guajacol) positiv. Die Leberfunktionsprüfung ergab bei der Belastungsprobe mit 40 g Galaktose eine erhöhte Ausscheidung von 5,37 g. Von Interesse ist aus der damaligen Krankengeschichte noch, daß bei einer Nierenübersichtsaufnahme zufällig ein Geschoßsplitter am linken oberen Nierenpol entdeckt wurde. Der Patient wurde dann nach 3monatigen Krankenhausaufenthalt als gebessert entlassen. Er war unter der Diagnose „Bronzediabetes mit Lebercirrhose" behandelt worden, und zwar mit antidiabetischer Diät und galletreibenden Medikamenten. Die Beschwerden hatten innerhalb weniger Tage beträchtlich nachgelassen, waren jedoch nicht völlig verschwunden aber ertragbar, so daß der Patient wieder leichte Hausarbeit verrichten konnte. Nach einigen Wochen verstärkten sich seine Schmerzen wieder trotz strengster Diäteinhaltung. Anfallsweise traten kurz nach dem Essen heftige kolikartige Schmerzen in der Nabelgegend auf, die nach beiden Seiten ausstrahlten. In der Charité wurde 1933 der Verdacht auf ein nach dem Pankreas hin perforierendes Ulkus ausgesprochen. Die angeratene Operation lehnte der Patient ab. Die Schmerzen traten dann häufiger auf, so daß sich der Patient abermals im Krankenhaus aufnehmen ließ. Der Befund hatte sich gegenüber dem vorigen nicht geändert. Die Hautfarbe war etwas intensiver dunkelgelb geworden. Der Stuhl war weiterhin blutig, bis eines Tages bei der Defäkation ein 3 cm langer Eisensplitter zum Vorschein kam. Bei einer jetzt wiederholten Nierenübersichtsaufnahme war

der verdächtige Geschoßsplitterschatten nicht mehr nachweisbar. Man war damals schon der Ansicht, daß das Geschoß vielleicht vom linken oberen Nierenpol durch die Bursa omentalis, Leber, Pankreas, Duodenum zum Anus gewandert sein könnte. Die Einschußstelle lag direkt über dem Nabel. Die Narbe ist jetzt noch deutlich sichtbar. Der Patient wurde jetzt erstmalig mit Insulin behandelt, und zwar bekam er täglich zweimal 25 Einheiten bei 100 g Brot. Der Blutzucker ging dabei von 189 % auf 152 % herunter. Nach Entlassung blieb Patient arbeitsunfähig, hatte noch öfter Schmerzen in der Nabel- und Nierengegend. Er schwitzte viel und fühlte sich sehr matt, nahm auch etwas an Gewicht ab. Im März 1934 wurde er wieder zur Untersuchung wegen eines Rentenantrages aufgenommen. Der Befund hatte sich nicht verändert. Der Blutzucker betrug jetzt 145 mg %, der Urin war zuckerfrei, der Reststickstoff nicht erhöht. Im Blutbild fand sich immer noch eine Lymphocytose. Der Stuhl war blutfrei. Der Blutdruck betrug konstant 125/85 mg Quecksilber. Der Patient wurde damals wegen schweren Bronzediabetes zu 75 % arbeitsunfähig geschrieben. Am Ende des Jahres kam Patient nochmals mit Bauchbeschwerden ins Krankenhaus. Man hatte Verdacht auf typhöse oder paratyphöse Erkrankungen. Die serologischen wie die Stuhluntersuchungen waren jedoch o. B. Die Insulintherapie wurde weiterhin beibehalten, ohne daß sich der Blutzucker wesentlich änderte. Im folgenden Jahre stieg der Blutzucker stärker an, so daß der Patient mehrmals in comatöse Zustände verfiel und wieder aufgenommen werden mußte. Der Blutzucker war auf 296 mg % angestiegen, der Urin enthielt bei der Einlieferung 7,5 % Zucker, außerdem bestand Acetonurie, auch Urobilinogen war wieder positiv. Die Insulindosis wurde jetzt wieder erhöht, Patient wurde auf 100 g Brot und 75 E.H. Insulin eingestellt. Dabei wurde der Urin fast zuckerfrei, der Blutzucker sank bis auf Werte von 160—145 mg % herab. Nach ungefähr 1/2 Jahr war ein erneuter Aufenthalt in der Klinik notwendig, da sich starke Schwindel- und Ohnmachtsanfälle einstellten. Der Urinzucker war auf 8% angestiegen, es bestand Acetonurie. Der Patient wurde nun ausschließlich auf seinen Diabetes behandelt, und zwar mit 100 E. H. Insulin bei 70 g Kohlehydrate und 120 g Fett. Während dieser Zeit wurden wieder verschiedene Untersuchungen angestellt, deren wichtigste Ergebnisse hier mitgeteilt seien. Im Blut ergab die indirekte Bilirubinbestimmung den Wert von 0,24 mg %, mit der direkten Methode war Bilirubin nicht nachweisbar. Das Serum war stark lipämisch, die Wassermannsche Reaktion war ebenso wie die Takata-Ara-Reaktion negativ. Die relative Lymphocytose bestand weiterhin. Die Tropfengröße betrug 97,8. Eine wiederholte Thorax- und Abdominaldurchleuchtung ergab keine Besonderheiten. Der Patient wurde nach zweimonatlichen Aufenthalt als gebessert entlassen. Subjektiv fühlte er sich wohl. Er spritzte auch zu Hause täglich 100 E. H. Insulin weiter und ließ sich in einer Diabeteszentrale ständig kontrollieren. Dennoch traten nach einigen Monaten wieder Anfälle von Bewußtlosigkeit auf, die offenbar auf eine dauernde Komabereitschaft hindeuteten. Der Zustand dürfte sich in der folgenden Zeit nicht wesentlich verändert haben. Die Verfärbung der Haut hatte angeblich ganz allmählich wieder zugenommen, ohne daß der Patient dadurch irgend welche Beschwerden hatte. Im allgemeinen nahm jedoch

die Mattigkeit zu, so daß der Patient keinerlei Arbeit verrichten konnte. Im Juni 1936 suchte er die Universitätsklinik auf, wo folgender Befund über ihn erhoben wurde:

Es handelt sich um einen 41jährigen Mann von 1,65 m Größe und 67,5 kg Gewicht. Er befindet sich in mittleren Ernährungs- und Kräftezustand. Auffallend ist beim ersten Anblick die kastanienbraune Verfärbung der Gesichtshaut und der oberen Extremitäten. Eine nicht ganz so intensive Verfärbung zeigte der Hals und die regio pubis et scrotalis. Die Haut ist überall gut durchblutet, die sichtbaren Schleimhäute sind rosarot. Das Unterhautfettgewebe ist in gewöhnlicher Stärke vorhanden. Die Augenlider sind etwas oedematös geschwollen. Sonst sind nirgends Oedeme und Exantheme vorhanden.

Kopf und Hals: Keine Klopf- und Druckempfindlichkeit. Augenbewegungen sind frei, Lidspalten seitengleich. Pupillen regelmäßig gerundet, gleich weit, reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Zunge feucht, nicht belegt. Die Mundschleimhaut zeigt keine pathologischen Veränderungen, keine Pigmentierungen. Der Rachen ist etwas gerötet, die rechte Tonsille etwas vergrößert.

Das Gebiß ist bis auf einige Goldplomben gut erhalten. Am Hals und den Kieferwinkeln sind keine pathologischen Drüsen tastbar. Keine Struma.

Brustorgane: Breiter, mäßig gewölbter Thorax mit seitengleichen ausgibigen Atemexcursionen. Linkes Schlüsselbein infolge alter Fraktur etwas stärker vorgewölbt. Lungen: Grenzen gut verschieblich, überall voller Lungenschall und reines Vesiculäratmen.

Herz: Grenzen an gewöhnlicher Stelle, Töne rein, Aktion regelmäßig, Puls gut gefüllt. Frequenz 80 pro Minute. Blutdruck, gemessen nach dem Tonometer Recklinghausen, 125/85 mm Quecksilber.

Bauchorgane: Bauchdecken weich, gut eindrückbar.

Es besteht Druckempfindlichkeit in der Gegend des Mac Burneyschen Punktes. Die Leber ist handbreit unter dem Rippenbogen als harter Tumor mit glatter Oberfläche fühlbar. Sie ist nicht druckempfindlich. Die Milz ist handbreit unter dem linken Rippenbogen als nicht druckempfindlicher harter, beweglicher Tumor zu fühlen. Sonst sind keine Resistenzen im Abdomen feststellbar. 1 cm oberhalb des Nabels ist in der Medianlinie eine pfenniggroße, weiße, derbe Narbe sichtbar. (Alte Schußverletzung s. Anamnese.) Das Abdomen ist im ganzen ziemlich flach. Es besteht kein Meteorismus, kein Ascites.

Das Genitale weist keine Besonderheiten auf. Bewegungsapparat: Die Wirbelsäule ist normal konfiguriert, weist keinen Druck-, Stauchungs- oder Zugschmerz auf. Alle Gelenke sind frei beweglich.

Obere Extremitäten: Am linken Unterarm alte Kriegsverletzung am unteren Drittel, dort ist eine pfenniggroße Ein- und Ausschußnarbe sichtbar. Die grobe Kraft ist links etwas herabgesetzt.

Untere Extremitäten: An beiden Unterschenkeln leichte Varicenbildung. Sonst o. B.

Z. N. S. Die physiologischen Haut- und Sehnenreflexe sind überall prompt auslösbar. Pathologische Reflexe sind nicht auszulösen. Rombergsches Phänomen nicht vorhanden. Headsche Zonen sind nicht nach-

zuweisen. Das Sensorium ist frei. Es besteht keine Adiodochokinese. Die Motorik ist nirgends gestört.

Die weiteren klinischen Untersuchen ergaben folgenden Befund:

Die Magensaftuntersuchung nach dem 300 ccm 5proz. Alkoholprobetrunk auf nüchternen Magen (nach Ehrmann) zeigte wenig und ungefärbten schleimigen Inhalt ohne Gallebeimengungen. Die Gesamtacidität betrug 34, die freie Salzsäure 30. Milchsäure wie Sarcine waren nicht nachweisbar. Die Duodenalsondierung ist wegen des präcomatösen Zustandes des Patienten nur einmal in schonender Weise durchgeführt worden zur Gewinnung des Duodenalsaftes, der auf Trypsin und Lipase untersucht wurde. Von der Gewinnung reiner Galle wurde vorläufig abgesehen. Beim Nachweis des Trypsins wurde eine Verdauungskraft desselben von 85 mg Kasein in einer Stunde festgestellt (Kaseinlösung nach Hammarstan), was für eine leichte Herabsetzung der Pankreasfunktion spricht. Ferner wurden von 10 ccm des ausgehobenen Duodenalsaftes 58 mg Oelsäure gespalten, d. h. die Lipase zeigt durchaus normale Funktionswerte. Die Diastasebestimmung im Blut und Urin ergab Werte von 8—16 Wohlgemutheinheiten. Die Stuhluntersuchung nach der Schmidtschen Kernprobekost zeigte reichliche Muskelfasern und Kernmassen. Auch freie Fettsäuren waren vorhanden. Wurmeier ließen sich nicht nachweisen. Die Laevulose- oder Galaktosebelastungen wurden wegen des vorhandenen hohen Blutzuckerwertes nicht durchgeführt. Bilirubin war nach der direkten Methode im Serum nicht nachweisbar. Die indirekte Methode ergab 0,42 mg % im Serum. Im Urin waren alle 3 Gallenfarbstoffe negativ. Leucin und Tyrosin waren ebenfalls nicht nachweisbar. Der Blutzucker betrug trotz Insulineinstellung (100 E. H. bei 70 g Kohlehydrat) 310 mg %. Der Urinzucker betrug anfangs 3,6 % Aceton, Acetessigsäure waren ebenso wie Eiweiß im Urin nicht vorhanden. Ebenso war Melanin nach der Thormählenschen Probe nicht feststellbar. Die Diazoreaktion war negativ. Das Urinsediment bot keine Besonderheiten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war nach Westergreen in der ersten halben Stunde 75, in 1 Stunde 120, in 2 Stunden 150 und in 24 Stunden 195 mm, also stark beschleunigt. Die Wassermannsche Reaktion war stets negativ. Das Blutbild ergab eine massige Polyglobulie von 5 600 000 Erythrocyten bei einem Haemoglobingehalt von 85 % und einem Färbeindex von 0,7, dabei 5 600 Leukozyten, 2 % Stabkernige, 40 % Segmentkernige, 54 % Lymphozyten, 4 % Monocyten, keine Eosinophilen, keine Basophilen. Die Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen nach Ribierre ergab eine Restistenzbreite von 0,16 bei einem Maximumkonzentrationswert von 0,43 Na Cl und einem Minimumwert von 0,27 %. Die Gerinnungszeit betrug 10—12 Minuten, die Blutungszeit 3½ Minuten. Der Harnstoffwert des Blutes war 25,7 mg %, was einem Reststickstoff von etwa 38 mg % entspricht. Ferner wurden im Blut nachgewiesen: 11,9 mg % Calcium, 130 mg % Cholesterin. Mangan, Kupfer und Arsen waren nicht vorhanden. Die Eisenbestimmung im Gesamtblut ergab 29,05 mg %. Im Harn waren keine Spuren von Kupfer, Eisen, Arsen und Mangan nachweisbar. Auch bei der Spektroskopie des Blutes fanden sich keine Absorptionsstreifen, die auf ein Vorhandensein von Haematoporphyrin hinweisen könnten.

Der Patient war nach dieser letzten Untersuchung noch mehrmals erschienen. Die Behandlungsweise blieb im wesentlichen dieselbe. Er wurde auf 110 E. H. Insulin eingestellt und in der Diabeteszentrale regelmäßig auf Blutzucker untersucht, wobei bemerkenswert ist, daß der Blutzucker nicht mehr unter 200 mg % heruntergedrückt werden konnte, ohne daß gleichzeitig dabei Acetonurie auftrat. Subjektiv besserte sich das Befinden vorübergehend. Jedoch ist der Patient nicht mehr in der Lage, leichte Arbeit zu verrichten. Ungefähr drei Monate nach der letzten Beobachtung in der Universitätsklinik erschien der Patient wiederum. An seinem subjektiven Befinden hatte sich inzwischen nichts geändert. Erstaunlich war nur die Tatsache, daß die vorherige dunkelbraune Pigmentierung des Gesichtes und der Hände in ganz beträchtlichem Maße geschwunden war, so daß man die vorherige typische Bronzefarbe der Haut kaum noch erkennen konnte. Der Patient hatte angeblich auf Anraten eines ebenfalls in Behandlung stehenden Bronzediabetes-Kranken in größeren Mengen Meerrettich in Weißwein zu sich genommen. Der körperliche Befund des Patienten hatte sich bei der nun erfolgten Neuuntersuchung nicht verändert; nur der Blutzucker war — wohl infolge des oben erwähnten Alkoholgenusses — wieder auf 290 mg % gestiegen. Acetonurie bestand nicht. Die Pigmentation zeigte dieselbe Lokalisation, war — wie eben erwähnt — nur beträchtlich schwächer. Die jetzige Eisenuntersuchung im Blut ergab einen Gehalt von 33,6 mg %, also um 4,55 mg % erhöht gegen den Eisengehalt der letzten Untersuchung vor der fragwürdigen „Meerrettichtherapie". Auch im Harn waren jetzt Spuren von Eisen nachweisbar, was vorher nicht der Fall war.

Wenn bisher nur rein deskriptiv über die verschiedenen Formen und Symptome der Haemochromatoseerkrankungen gesprochen wurde, so erhebt sich nun die Hauptfrage: wodurch kommen alle diese variablen Zustandsbilder, wie sie in der Literatur und in den hier ausführlich untersuchten Fällen mitgeteilt sind, zustande?

Um diese Fragen vom pathologisch-physiologischen Standpunkt aus beantworten zu können, ist es erforderlich, zunächst einmal die verschiedenen Organveränderungen in pathologisch-anatomischer Hinsicht zu untersuchen. Zu diesem Zweck wäre zunächst einmal klarzustellen, was unter einer Haemochromatose zu verstehen ist. Im ursprünglichen Sinne handelt es sich dabei um eine Anreicherung von aus dem Blute stammenden Farbsubstanzen in den einzelnen Organen. Diese Farbsubstanzen, die wir Pigmente nennen, können von außen in den Organismen eindringen, wie z. B. der Kohlenstaub durch die Lungen in die regionären Lymphdrüsen, die dann die sogenannten anthrakotischen Veränderungen in diesen hervorruft. In diesem Falle sprechen wir von exogenem Pigmenten zum Unterschied von sogenannten endogenen Pigmenten, die, wie der Name sagt, im Innern des Organismus entstehen. Um solche endogenen Pigmente handelt es sich bei der Haemochromatose auf jeden Fall, denn die Haemochromatosepigmente sind bisher nur im Innern des Organismus nachweisbar; sie werden auch dort erst gebildet. Um welche Pigmente es sich bei der Haemochromatose handelt, war lange eine recht umstrittene Frage, die auch heute noch nicht endgültig zu beantworten ist.

Mit Sicherheit sind bisher zwei Pigmente nachgewiesen worden, von denen das eine eine eisenhaltige und das andere eine eisenfreie Substanz sein muß. Das eisenhaltige Pigment ist das sogenannte Haemosiderin. Chemisch handelt es sich nach den neuesten Forschungen um reines Eisenoxydhydrat nach Kunkel. Hueck hält das Haemosiderin für eine physikalische oder salzartige Verbindung des Eisens an Eiweiß oder Fett. H. Fischer glaubt, daß es sich um fein verteiltes elementares Eisen handelt, das in dem Zellprotoplasma locker gebunden ist. Cook identifiziert das Haemosiderin mit kolloidalem Ferrioxyd, das an ein organisches Stroma absorbiert ist. Das Haemosiderin liegt stets intrazellulär, wie aus den Untersuchungen von Aschoff und Hueck hervorgeht. Es kann dort in feinen Granula enthalten sein oder aber auch diffus über den ganzen Zelleib verteilt sein. Es läßt sich am sichersten mit der Berliner Blaureaktion nachweisen. Normaliter findet es sich in den Zellen des Linsenkernes, der Substantia nigra und der Neurohypophyse. Bei der Haemochromatose speichert sich Haemosiderin, besonders in den reticuloendothelialen Zellen, daher auch in den Kupferschen Sternzellen der Leber, die dabei ganz mit Pigmentkörnchen erfüllt sein können. In der Milz können die Pulpazellen und die Endothelien pigmentiert sein. Ferner findet es sich im Knochenmark, in den Nieren und im Pankreas, in den Hoden, in der Haut, im Herzen, in der Hypophyse und in der glatten Muskulatur des Verdauungstraktus. Alle diese abnormen Pigmentspeicherungsorte können bei der Haemochromatose mit dem Haemosiderin belagert sein. Das andere eisenfreie Pigment nach Hueck Haemofusion genannt, ist identisch mit dem sogenannten Haematodin oder auch Haemochromogen. Hueck glaubt, daß dieses Pigment völlig identisch ist mit dem Abnutzungspigment Lipofuscin, das sich bei alten Leuten im Herzen findet und die sogenannte braune Atrophie hervorruft. Chemisch ist diese Farbsubstanz noch nicht einwandfrei analysierbar. Nach den herrschenden Ansichten handelt es sich bei diesem Pigment um ein Gemisch von proteinogenen Abbauprodukten, das viele Aehnlichkeit mit dem physiologischen Hauptpigment, dem Melanin hat. Es unterscheidet sich von letzterem, abgesehen von seinem Vorkommen und den Entstehungsbedingungen durch den färberischen Nachweis.

Haemofuscin, wie das eisenfreie Pigment jetzt allgemein genannt wird, läßt sich nicht, wie Melanin, durch Silbernitrat schwärzen sondern färbt sich, da es sich ja um eine Lipoidsubstanz handelt, wie alle Fette mit Sudan und Scharlachrot, ebenso auch mit Nilblau. Es ist demnach in den Geweben leicht nachweisbar. Das Haemofuscin findet sich nun bei der Haemochromatose in vielen Organen, so in der glatten Muskulatur des Darmes, der Gefäßwände, der Prostata und den Samenblasen, der Milz- und Lymphdrüsentrabekeln, dem Bindegewebsgerüst der Leber, dem Pankreas der Speicheldrüse, Schleimdrüsen, Herz, Knochenmark und Epidermis, Nebenhoden und dem Zwischenzellengewebe des Hodens. Wahrscheinlich sind bei der Haemochromatose noch andere Pigmente oder Abbauprodukte in den Organen abgelagert, über deren Lokalisation und Beschaffenheit noch nichts erwiesen ist. Von größerer Wichtigkeit wäre wohl zunächst, über die Entstehungsursache dieser Ablagerungssubstanzen Klarheit zu verschaffen. Bevor jedoch die eigentliche Pigmentgenese hier

erörtert werden soll, ist es zunächst, um bei den pathologisch-anatomischen Betrachtungen noch zu verweilen, für die Entwicklung des Krankheitsprozesses von Bedeutung, welche Veränderung an den einzelnen Organen durch die Ablagerung der Pigmente verursacht werden. Wie nach Aschoff jeder Fremdkörper auf das umgebende Gewebe einen Reiz ausübt, so hat auch das abgelagerte Pigment, das ja für das normale Gewebe ebenfalls einen Fremdkörper bedeutet, eine Reizwirkung, d. h. mit anderen Worten, es kommt zu einer Gewebsreaktion, zu einer Entzündung, die chronisch werden muß, da der entzündungserregende Reiz dauernd vorhanden bleibt. Jede chronische Entzündung führt nun zu einer mehr oder weniger ausgiebigen Bindegewebsentwickelung, es kommt zu narbigen Schrumpfungen: das funktionstüchtige Parenchym leidet entweder durch Druck vom umgebenden neu gebildeten Bindegewebe oder geht durch Ernährungsstörungen zugrunde, da das Narbengewebe sehr gefäßarm ist. Aber nicht durch die umgebende, von der Nachbarschaft aus einwirkende Vorgänge werden die organspezifischen Parenchymzellen geschädigt, sondern sie werden auch selbst nekrotisch dadurch, daß, wie oben gesagt, das Haemosiderin in ihnen abgelagert wird. Die Parenchymzellen können das Ueberangebot von Haemosiderin nicht verarbeiten, sie gehen selbst dabei zugrunde, ähnlich wie die Leukozyten, welche Fremdkörper, z. B. Bakterien, in sich aufnehmen und bei der Phagozytose selbst nekrotisch werden und als Eiterzellen nicht wieder regenerieren. Der Vorgang geht dann in der Richtung weiter, daß die nekrotisierenden Parenchymzellen ebenfalls phagozytiert und durch minderwertiges entdifferenziertes Bindegewebsmaterial ersetzt werden. Anders ausgedrückt, es kommt in den Organen, in denen die Ablagerung der Pigmente stattfindet, zu einem Verlust des spezifischen Funktionsgewebes. Ist der Prozeß auf kleine Gebiete eines Organes beschränkt, so werden wenige oder keine Ausfallserscheinungen auftreten; in den gesund gebliebenen Teilen des betreffenden Organes tritt in vielen Fällen wohl eine kompensatorische Hypertrophie ein. Sind dagegen ganze Organteile oder das gesamte Funktionsgewebe betroffen, so treten hochgradige bis totale Ausfallserscheinungen auf, die vom Körper selbst nicht mehr kompensiert werden können. Soviel über die allgemeinen pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Im besonderen finden wir nun bei der Haemochromatose an der Leber als Ausdruck der chronischen Entzündung eine Zirrhose, und zwar in den meisten Fällen eine hypertrophische Zirrhose, wie sie Hanot beschrieben hat. Meist handelt es sich um eine stark vergrößerte Leber, denn gerade die Pigmentzirrhosen sind nach Aschoff besonders groß. Wie schon gesagt, liegt das Pigment hauptsächlich in den Kupferschen Sternzellen, aber auch im interlobulären Bindegewebe. Von Interesse dürfte hierbei die Tatsache sein, daß auch in der gesunden Leber geringe Mengen von Haemosiderin zu finden sind. Bei den Haemochromatosen ist eigentlich die Leber dasjenige Organ, welches fast immer am stärksten von der Haemosiderose betroffen ist. Es sind indessen, wie in der Vorbemerkung erwähnt, auch Haemochromatosen mit atrophischen Lederzirrhosen beschrieben worden. Es ist für den Krankheitsprozeß an sich natürlich gleichgültig, ob bei der entzündlichen Reaktion viel oder wenig Bindegewebe gebildet wird und

ob die Schrumpfungsprozesse eine dementsprechende Verkleinerung des Gesamtorganes zur Folge haben. Die Ausfallserscheinungen werden bei beiden Formen dieselben sein. Im übrigen ist man auch heute der Auffassung, daß es sich bei der Abgrenzung von hypertrophischen und atrophischen Formen der Leberzirrhose höchstwahrscheinlich in den meisten Fällen um Uebergangsformen handelt, etwa in dem Sinne, daß sich aus einer hypertrophischen Leberzirrhose im Laufe der Jahre eine atrophische entwickeln könnte. Daß der Krankheitsprozeß besonders in der Leber seinen Anfang nimmt, ist bemerkenswert und fast bei allen Fällen zuerst beobachtet worden, oft auch, bevor die Pigmentation der Haut einsetzte. Die Lebererkrankung wäre gewissermaßen als Frühsymptom zu deuten. Diese Tatsache läßt wiederum vermuten, daß die Ursache der ganzen Pigmentose vielleicht in der Leber zu suchen ist. Doch davon soll erst später die Rede sein. Dieselben zirrhotischen Veränderungen finden sich nun bisweilen auch am Pankreas, bedingt durch Haemosiderinablagerungen am insulären Gewebe und auch den Drüsenzellen. Letztere leiden anscheinend weniger als die Langerhansschen Inselbezirke, die für die innersekretorische Funktion maßgebend sind. Dementsprechend stehen bei den Ausfallserscheinungen von seiten dieses Organes die diabetischen Symptome weitaus im Vordergrund. Auch sind die Veränderungen hier weniger diffus, sondern vielmehr umschrieben in einzelnen Teilen des drüsigen Organes, wie aus zahlreichen Sektionsbefunden hervorgeht.

Die Haemochromatose der Milz ist in pathologisch-physiologischer Hinsicht wohl am unbedeutendsten für den Krankheitsverlauf. Sie ist in den meisten Fällen mäßig vergrößert bedingt durch die massenhafte Einlagerung des rostbraunen Pigmentes. Es würde zu weit führen, jedes einzelne Organ aufzuzählen, in dem sich die Pigmente ablagern und Reaktionen von seiten des Gewebes hervorrufen.

Erinnert sei nur noch an die Orchitis chronica, wie sie wohl auch in dem zweiten der beiden hier geschilderten Fälle anzunehmen ist. Interessant ist auch hier die Beobachtung, daß im Anfang des Krankheitsprozesses der Hoden stark geschwollen war und, nachdem das akute Stadium in das chronische übergegangen war, die allmähliche Verkleinerung, also Schrumpfung des Organes mit Impotenzerscheinungen einsetzte, ein Prozeß, der dem Uebergang der hypertrophischen in die atrophische Leberzirrhose gleichzusetzen wäre.

Daß u. a. auch die Hypophyse durch die Haemochromatose Ausfallserscheinungen aufweisen kann, beweist ein von Darnall beschriebener Krankheitsfall von typischer Haemochromatose, bei dem deutliche Unterfunktionssymptome klinisch feststellbar waren. Aus Sektionsberichten ist darüber leider nichts Eingehenderes bekannt geworden.

Zum Schluß seien noch die Veränderungen am Herzmuskel hervorgehoben, wie die französischen Kliniker Gennes, Delarn und Vericourt an einem Fall von Haemochromatose mit Myocardie zeigten. Das Haemofuscin lagert sich ja auch normalerweise bei alten Leuten in dem Myoplasma der Herzmuskelzellen in feinen Körnchen ab. Es ist daher durchaus einleuchtend, daß bei einem so starken Pigmentangebot wie bei der

Haemochromatose diese Haemofuscineinlagerung im Herzen frühzeitig ein setzte und auch bedeutend intensiver sein kann. Andererseits behaupten zwar die genannten Forscher, daß die Herzmuskelinsuffizienz bedingt sein kann durch die Leberschädigung (Pigmentzirrhose), da angeblich in der Leber ein Hormon zur Herzstützung gebildet wird, welches in diesem Falle also mehr oder weniger ausgefallen war.

Erinnert sei in diesem Zusammenhang an den einen Fall von Labbé und Bouilon, wo bei einem Bronzediabetes mit Infantilismus autoptisch u a. eine völlige Degeneration der Hypophyse festgestellt wurde.

Nachdem nun in großen Zügen die Veränderungen der inneren Organe bei der Pigmentablagerung geschildert worden sind, erhebt sich nun die Frage, wo stammen die Pigmentsubstanzen her, wo werden sie gebildet und wodurch kommt es zu diesen Vorgängen. Auch hier herrscht in fast allen Punkten keine völlige Klarheit.

Das Haemosiderin ist mit Sicherheit ein Abkömmling des Haemoglobins, das in gelöster Form den Zellen zugeführt wird, wie Goerl sich ausdrückt. Er glaubt in der gleichzeitig beobachteten Haemoglobinurie eine Stütze für diese Theorie zu sehen. Von Recklinghausen, der Urheber der Bezeichnung „Haemochromatose" glaubt, daß beide Pigmente, das Haemosiderin als auch das Haemofuscin gemeinsam vom Blutfarbstoff abstammen. Er nahm an, daß die Farbstoffablagerungen aus vielfach kapillären Blutungen stammen; insbesondere glaubte er diese Ansicht durch die häufig gefundenen Anzeichen einer haemorrhagischen Diathese erhärtet zu sehen. Die letztgenannten Anzeichen werden in der Literatur nur selten angegeben. Nach Rössle macht man am besten eine scharfe Trennung zwischen Haemosideose und Haemochromatose, wobei unter letzterem Ausdruck die Anhäufung von Haemofuscin oder Haematoidin und Haemochromogen, wie er das eisenfreie Pigment bezeichnet, zu verstehen ist. Nach ihm ist die Haemofuscinablagerung die Folge einer aktiven Verarbeitung der Erythrozyten durch die Leberzellen, während bei der Haemosiderose die Leberzellen bereits verarbeitetes Zerfallsmaterial des Blutes übernehmen. Beweise für diese Theorien liegen jedoch nicht vor. Hueck glaubt indessen, daß das Haemosiderin aus dem Haemoglobin entstehe, wenn letzteres durch irgend eine intermediäre Stoffwechselstörung nicht wie normalerweise zu Bilirubin umgewandelt werden kann. Und zwar spaltet sich das Haemosiderin aus der sog. Haemochromgruppe ab. Das Haemofuscin stammt seiner Meinung nach aus den Lipoidsubstanzen der vom Haemoglobin befreiten Restbestandteile der Erythrozyten ab. Das eisenfreie Pigment ist nach den Anschauungen Lubarschs und seiner Schüler überhaupt nicht haematogener Natur. Nach ihnen handelt es sich um eine ausgesprochene Störung des Eiweißstoffwechsels, die zur Bildung eines proteinogenen Pigmentes, des sog. „braunen Pigmentes" in diesen Zellen führt. Thannhauser leitet das eisenfreie Pigment vom Bilirubin ab, er hält es für einen chemischen uneinheitlichen Körper, der ein Gemisch von Oxydationsprodukten des Bilirubins ist und durch Störungen im intermediären Stoffwechsel der Gallenfarbstoffe in der Leber entsteht. Nach den neuesten Untersuchungen herrscht nach all dem vorher Gesagten jetzt eine allgemein anerkannte Ansicht darüber, daß das Haemosiderin direkt

aus dem Haemoglobin stammt; denn man findet es in großen Mengen immer dort, wo Blutextravasate vorhanden waren. In Haematomen läßt es sich stets mit der Berliner Blau-Reaktion nachweisen. Damit stimmt auch die Beobachtung Rössles überein, der die Haemosiderose in ursächlichen Zusammenhang mit einer vorangegangenen Capillaritis haemorrhagica bringt. Physikalisch-chemisch wäre der Vorgang vielleicht so zu verstehen, daß in den Extravasaten die Blutkörperchenmembran geschädigt wird durch die Milieuänderung; bekanntlich gehen die roten Blutkörperchen ja außerhalb der Blutbahn zugrunde. Durch die geschädigte Membran tritt das Haemoglobin heraus, und bei dieser Haemolyse wird das Eisen aus dem Haemoglobin frei und bindet sich dann irgendwie mit dem Zelleiweiß zum Haemosiderin um, wie das weiter oben schon geschildert wurde. Demnach wäre die Bildung des Haemosiderins auf das Freiwerden des Eisens zurückzuführen. Nun findet sich aber in den Blutextravasaten auch das Haemotoidin, jenes eisenfreie Pigment, dessen Herkunft man aus den Lipoidsubstanzen der zerfallenen Blutzellen abzuleiten glaubt. Einige Forscher, u. a. Sträter und Neumann, sind der Ansicht, daß es sich bei der Bildung von Haemosiderin und Haemotoidin um einen einzigen gekuppelten Vorgang handele, daß also das eine Pigment in das andere übergeht, eine Anschauung, die bisher noch nicht bewiesen ist. Nach E. Neumann entsteht in den Blutextravasaten Haemosiderin und Haemotoidin nebeneinander, je nachdem ob die Metamorphose im lebenden Gewebe oder in einem dem Stoffwechsel entzogenen Gewebe auftritt, das bedeutet also, daß das Haemosiderin an den Randpartien, an denen noch durch die umgebenden normalen Stoffwechselbeziehungen eine einigermaßen funktionierende Ernährung vorhanden ist, gebildet wird, während im Inneren des Extravasates, wo kein Stoffwechselaustausch mehr stattfindet, das Haematoidin entsteht. Auch hier gibt es keine sicheren Beweisführungen; man fand sogar, was im Widerspruch zu dieser Theorie stand, in Extravasaten ausschließlich Haematoidin oder ausschließlich Haemosiderin. Nun läßt sich allerdings das Haemosiderin nicht zu allen Zeiten in den Extravasaten nachweisen. Nach den Untersuchungen M. P. Schmidts gibt ganz frisch gebildetes Haemosiderin in eben entstandenen Haematomen nicht die Berliner Blau-Reaktion; ebenso läßt sich mit Hilfe dieser Färbmethode das alte in lange bestehenden Extravasaten befindliche Haemosiderin nicht mehr nachweisen.

Die Tatsache, daß man Haemosiderin stets in solchen Stellen findet, wo reichlich Eisen frei wird, führte zu Untersuchungen, die den Eisenstoffwechsel im gesamten Organismus betreffen. Somit kommen wir zur kausalen Genese der Haemochromatose; denn bei der Ueberschwemmung des ganzen Organismus mit Haemosiderin, wie es ja bei der Haemochromatose der Fall ist, muß auch ein Ueberangebot von Eisen vorhanden sein. Daß das Eisen bei dieser Krankheit nicht, jedenfalls nicht immer aus Extravasaten, in denen aus haemolytischen, toten Bestandteilen Eisen frei wird, gebildet wird, erscheint mehr als glaubhaft. Es handelt sich bei diesem Krankheitsprozeß sicher nicht um ganz lokale Funktionsstörungen, sondern vielmehr um eine Stoffwechselerkrankung, deren Ursache in einer pathologischen Verarbeitung des Eisens zu suchen ist. Der Eisenstoffwechsel

ist im ganzen gestört. Denn daß es sich nicht allein um ein Ueberangebot von Eisen handeln kann, geht aus der Tatsache hervor, daß z. B. beim haemolytischen Ikterus und bei der Perniciosa, wo es zu einem überaus starken Blutzerfall und somit zu einem stark vermehrten Angebot von eisenhaltigem Haemoglobinsubstanzen kommt, nicht zur allgemeinen Haemochromatose führt. Es muß sich also um eine pathologische Verarbeitung des Eisens handeln. Denn bei der perniciösen Anaemie kommt es, wie man heute annimmt, nur deshalb trotz des starken Blutzerfalls nicht zu einer so ausgeprägten Haemosiderose, da eben der Eisentransportstoffwechsel in normaler Weise vor sich geht. Als Ursache für die Störung im Eisentransportstoffwechsel gibt nun Eppinger eine Schädigung des retikuloendothelialen Apparates, d. h. der Zellen, die normalerweise diesen Transportstoffwechsel führen, an. Diese sog. „Siderozyten" sind nicht mehr in der Lage, das frei gewordene Eisenmolekül dem Organismus verfügbar zu machen, wie er es unter physiologischen Bedingungen scheinbar zu tun gewohnt ist. Demnach wäre der Hauptsitz der Störung in der Leber zu suchen, wo in den Kupferschen Sternzellen, die den Siderozyten gleichzusetzen sind, eine Schädigung auftritt. Hiermit stimmt die nicht abzuleugnende Tatsache überein, daß bei fast allen Krankheitsbildern, die die Haemochromatose bietet, die Leberschädigung das erste Symptom darstellt.

Daß bei der Leberzirrhose eine Schädigung des retikulo-endothelialen Systems vorliegt, wiesen Saxl und Donats durch folgenden Versuch nach:

Sie spritzten bei Menschen intra vitam bei verschiedenen Erkrankungen eine fein verteilte Fettemulsion ein und fanden, daß die Fetttröpfchen bei an Leberzirrhose erkrankten Menschen relativ am längsten im Blute nachweisbar waren. Dasselbe fanden sie übrigens auch bei Milzextirpation. So nimmt man nun an, daß in den Organen, die physiologischerweise die Träger des Eisenstoffwechsels sind, das sind hauptsächlich Leber, Milz und wohl auch das Pankreas, eine Eisenüberladung stattfindet. Sind diese Organe nun überladen, so geht das Eisen auf dem Wege der Lymphbahnen in die regionären Lymphknoten und von da in die Blutbahn. Von der Blutbahn aus wird dann das Pigment im ganzen Organismus abgelagert.

Donalsen glaubt, daß die Leberzellen normalerweise das aus der Nahrung stammende Eisen stapeln. Bei Leberschädigung lagert sie das Eisen nach seiner Ansicht in anderen Organen ab.

Interessant sind ferner die Beobachtungen des Franzosen Casteigne, der die starke Siderose auf eine Hyperfunktion der Leber bezieht. Er sagt, daß das eisenhaltige Pigment der Leberzellen bei gestörter Funktion gebildet wird und sucht dies durch einen Tierversuch zu beweisen:

Durch eine Injektion einer schwachen Lösung von Pilocarpin oder Zinkchlorür erzeugte er bei Kaninchen den Zustand der sog. „Hyperhepathie". Gab er nun den so vorbereiteten Tieren eine intraportale Eiseninjektion, so retinierte die Leber dieses Eisen in Form von Haemosiderin. Nach ihm ist also die Eiseninfiltration in der Leber keine Degenerationserscheinung, sondern die Folge einer Leberzellenhyperfunktion. Andere Franzosen neigen wieder zur haematogenen Entstehungsweise der Haemosiderose.

Letulle, Roque, Chalier und Nové-Josérand meinen, jede langdauernde Haemolyse führt zuerst zur Ueberladung der Organe mit eisenhaltigem Pigment, dann zur Melanodermie. Ist die Leber nun gesund und leistungsfähig, dann bleibt es bei der ersten Schädigung, nämlich der visceralen Haemosiderose. Ist sie aber krank, dann kommt es auch zur Hautpigmentation.

Sheldon glaubt die Ursache der Haemochromatose in einer abnormen Erhöhung der Aufnahmefähigkeit der Organe für Eisen zu finden. Außerdem schlägt sich das Eisen in den Zellen in einer Form nieder, welche die Zellen nicht mehr auszuscheiden imstande sind. Diese Theorie von Sheldon scheint die wahrscheinlichste zu sein, wenn auch sichere Beweise noch nicht aufgestellt werden können.

Um diese Deutungen Sheldons besser beurteilen zu können, ist es unbedingt notwendig, die normale Physiologie des Eisenstoffwechsels, soweit man heute darüber unterrichtet ist, näher zu betrachten.

Das im Körper vorhandene Eisen befindet sich zum größten Teil im Haemoglobin, zum kleineren Teil in allen Zellen, wo es als Katalysator als sog. „Warburgsches Atemferment" wirksam ist; ein dritter Teil gilt nach Quinke als Reserveeisen, das in den Organen depotartig gespeichert und zum Haemoglobinaufbau benutzt wird, zum Teil auch ausgeschieden wird, hauptsächlich durch den Darm, etwas auch durch die Nieren.

Im Zusammenhang mit der Pathogenese der Haemochromatose ist das sog. „Atmungsferment" hier von besonderem Interesse. Dieses „aktive" Eisen, wie es genannt wird, dient als Sauerstoffüberträger. Die organischen Bestandteile der Zelle sind nämlich an sich nicht autooxydabel, d. h. sie reagieren nicht ohne Vermittelung eines Oxydationsfermentes mit dem molekularen Sauerstoff. Diese Vermittelungsrolle spielt, wie Warburg entdeckte, das Zelleisen als Atmungsferment. Dieses aktive Eisen reagiert in regelmäßiger Folge als zweiwertiges Eisen mit dem Sauerstoff unter Umwandlung zu dreiwertigem Eisen. Das letztere wirkt wiederum auf die organischen Zellsubstanzen ein unter Sauerstoffabgabe und wird dortselbst wieder zum zweiwertigen Metall reduziert. Es findet also ein dauernder Valenzwechsel statt. Diese katalytische Wirkung hat nur das aktive, zweiwertige Eisen in den Zellen. Es ist durch mikrochemische Methoden nicht nachweisbar. Es stammt von außen und wird nach eisenhaltiger Nahrungsaufnahme durch Vermittlung der Salzsäure im Magen zu Ferrochlorid umgewandelt und in dieser Form vom Darm resorbiert und durch den Blutstrom den Organen zugeführt. Das Depoteisen ist inaktiv und kann auch nie aktiv werden. Es ist zum Teil als Haemosiderin, z. T. als farbloses körniges oder diffus verteiltes Eisen vorhanden und auch nicht immer chemisch nachweisbar. Bei dem physiologischen Erythrozytenzerfall wird aus dem Haemoglobin aktives Eisen in der Leber frei. Bei der Haemoglobinsynthese wird das aus dem Darm resorbierte Eisen verwendet, wobei betont sei, daß nur Ferroverbindungen und solche, bei denen das Eisen im Anion enthalten ist, resorbier sind. Im kreisenden Blut befindet sich das Eisen zum größten Teil im Haemoglobin verankert; ein kleiner Teil jedoch — etwa 5—10 % des Gesamteisengehaltes des Blutes — findet sich im Serum als ionisiertes, abgespaltenes Eisen, das nach den Untersuchungen

Barkans entweder vom Haemoglobin oder von einer besonderen Serumsubstanz stammt. Das Eisen ist demnach in drei Formen im Körper vorhanden:

1. als festverankerte Form, wo es durch Eisenreagenzien ohne Aufspaltung des gesamten Moleküls überhaupt nicht nachweisbar ist. Das wäre die Form des Eisens im Haemoglobin;

2. in lockerer organischer Bindung, in der es durch Schwefelwasserstoff nachweisbar ist. Das wäre die Erscheinungsform des farblosen Reserveeisens. Man sagt, das Eisen ist „halbmaskiert". In dieser Form findet es sich u. a. in der Leber als Ferratin (Ferralbuminsäure);

3. als Eisenoxydsalz, leicht durch Eisenreagenzien nachweisbar. Hiermit sind die anorganischen Eisensalze und das Haemosiderin gemeint. Normalerweise wird nun das auf dem Wege der Pfortader der Leber zugeführte Ferroeisen zum Teil dort über die Oxydation zu Ferriverbindungen wieder in die inaktive Ferroform umgewandelt und zum Haemoglobinaufbau verwendet, zum Teil aber durch die Leber durchgelassen nach Ueberführung in Ferriverbindungen, um in den Organen gespeichert oder aber ausgeschieden zu werden. Die Milz und andere Organe speichern das dreiwertige Eisen, dort kann es aber nicht wieder zu Ferroverbindungen reduziert werden. Nur die Leber hat diese Fähigkeiten; sie speichert die Ferroverbindungen, die sie durch Reduktion von Ferriverbindungen bildet, und zwar stammen diese Ferriverbindungen aus dem im Körper kreisenden Eisen. Zur Haemoglobinsynthese verwendet die Leber daher auch das im Körper kreisende dreiwertige Eisen, welches sie, wie gesagt, in inaktive Ferroverbindungen zu diesem Zwecke umwandeln kann.

Kommen wir nun wieder auf die Haemochromatose zurück, so ließe sich die von Sheldon aufgestellte Theorie, nach der die Ursache der Haemochromatose, wie vorher zitiert, darin zu suchen ist, daß das Eisen sich in den Zellen in einer Form niederschlägt, welche die Zellen nicht mehr auszuscheiden imstande ist, etwa derart erklären, daß ein großer Teil des aktiven Eisens nicht mehr als Ferment wirksam ist, sich in inaktives Eisen umwandelt, und dann in den Zellen verankert bleibt. Die Oxydationsvorgänge, d. h. der Stoffwechselaustausch in den Zellen leidet, je mehr inaktives Eisen gebildet wird, bis schließlich für das aktiv wirksame Eisen keine Aufnahmemöglichkeiten mehr bestehen, so daß die Zelle nekrotisch wird.

Nach dieser Deutung des Krankheitsvorganges wäre es zu verstehen, daß sich große Mengen von chemisch nachweisbarem Eisen (inaktives Eisen) in den Organen ablagern kann, ohne daß der Gesamteisenhaushalt im Körper wesentlich erhöht zu sein braucht, da es sich ja nur um eine Veränderung in der Erscheinungsform des Eisens handeln könnte. Es befindet sich zu wenig aktives, also funktionstüchtiges Eisen im Organismus; dafür steigt aber in einem entsprechendem Verhältnis zum Verlust des Fermenteisens das inaktive Eisen, das in den Zellen teils als halbmaskiertes, teils als im Blut kreisendes anorganisches Eisen und außerdem als Haemosiderin abgelagert wird. Es wäre demnach für die starke Eisenablagerung in den Organen durchaus keine erhöhte Zufuhr von exogenem Eisen notwendig und ebenso auch keine verringerte Eisenausscheidung;

denn der Gesamteisengehalt im Körper braucht nur scheinbar angestiegen zu sein. Das inaktive Eisen ist auf Kosten des aktiven vermehrt. Es ist also nur eine Verschiebung in den Erscheinungsformen des Eisens aufgetreten. Dennoch wäre zur Beweisführung dieser hier entwickelten Theorie eine genaue Aufstellung einer Eisenbilanz von Wichtigkeit. Wäre hierbei in allen Fällen von Haemochromatose ein gesteigerter Eisenbedarf bzw. Eisenumsatz nachweisbar, so ließe sich diese Theorie nicht aufrecht erhalten. Nun ist leider eine genaue Eisenbilanz aus verschiedenen Gründen nicht ausführbar. Die eingeführten Eisenmengen aus der Nahrung kann man natürlich genau berechnen, nur bei der Ausscheidung ergeben sich große Schwierigkeiten. Ein geringer Teil des Eisens wird durch die Nieren physiologischerweise abgegeben, diese Mengen sind jedoch so minimal, daß man sie mit den feinsten mikrochemischen Methoden kaum quantitativ nachweisen kann. Der größte Teil wird jedoch durch den Darm abgegeben; dabei ist nun zu berücksichtigen, daß ein großer Teil des in den Faeces ausgeschiedenen Eisens direkt aus der Nahrung stammt und unausgenutzt den Körper wieder verläßt, während ein anderer, sicher viel kleinerer Teil resorbiert und dann wieder in den Dickdarm ausgeschieden wird.

Abgesehen davon, daß bei der quantitativen Untersuchung der Faeces nicht genau beurteilt werden kann, welches Eisen durch den Verdauungstraktus unausgenutzt gewandert ist, so sind auch die resorbierten Eisenmengen so gering, daß ihre Werte bei der Bilanzberechnung noch innerhalb der Fehlerquellen liegen. Lintzel hat den Versuch gemacht, eine Eisenstoffwechselbilanz aufzustellen. Nach seinen Untersuchungen wäre der tägliche Eisenbedarf eines erwachsenen Mannes auf 0,9 mg zu berechnen. Dieser Wert ist sicher zu klein angesetzt. Normalerweise scheidet der Mensch täglich etwa 1 mg Eisen durch den Harn aus, wie aus den Untersuchungen von Warburg und Krebs (Cysteinmethode) hervorgeht. Bei dem Hungerkünstler Cetti wurden täglich 7 mg Eisen durch den Darm ausgeschieden. Den Mindestbedarf an Eisen berechnet man für erwachsene Männer auf 10 mg pro die. In Wirklichkeit enthält die täglich aufgenommene Kost viel mehr Eisen. Man rechnet durchschnittlich bei Männern eine Aufnahme von 156 mg pro die, bei Frauen 91 mg Eisen. Diese Zahlen, die Thannhäuser angibt, sind sicher viel zu hoch gegriffen. Hornemann gibt 54 mg Eisen bei Männern und 32 mg bei Frauen als tägliche Durchschnittsmenge an. Eine Ueberfütterung mit Eisen ist nie beobachtet worden. Der Körper retiniert das im Ueberangebot vorhandene Eisen und scheidet es langsam wieder aus. Der Hauptausscheidungsort ist der Dickdarm. In geringem Maße wird es auch durch die Galle ausgeschieden. Nach Hamburger enthält die Galle 0,3—0,5 mg% Eisen. Was den Eisengehalt des Blutes anbetrifft, so läßt sich mit Sicherheit darüber nichts genaues sagen, da die Eisenmengen erstens stark wechseln und zweitens das Eisen, wie bereits geschildert, in verschiedenen Formen im Blut kreist, die mit chemischen Methoden nicht immer nachweisbar sind.

Da nun bei der Haemochromatose das inaktive Eisen relativ erhöht ist, so muß hierbei auch die Menge des in nachweisbarer Form vorhandenen Eisens im Blut und in den Geweben erhöht sein. Dies entspricht nun

durchaus den Tatsachen. Normalerweise wird aber auch bei einem erhöhten Bluteisengehalt nicht mehr Eisen im Urin ausgeschieden. Die Durchlässigkeit in den Nieren ändert sich anscheinend bei erhöhtem Eisengehalt nicht.

Interessant sind hier die Beobachtungen von Dworak, der bei zwei Fällen von Haemochromatose bei gemischter Diät die normale Ausscheidung von 0,9 mg Eisen im Urin feststellte. Er fand nun die eigenartige Tatsache, daß die beiden Patienten nach reiner Reisdiät täglich 4—6 mg Eisen im Harn ausschieden. Er zog mit Recht daraus den Schluß, daß der Reis das Eisen aus dem Blut und den Geweben frei macht. Ebenso waren nach reiner Reisdiät auch die Eisenausscheidungen aus dem Darm stark erhöht. In welcher Weise der Reis auf den Eisenstoffwechsel einwirkt, ist schwer zu beurteilen. Durch irgendwelche exogenen Einflüsse muß sich demnach die Eisenspeicherung und Ausscheidung beeinflussen lassen.

Damit wäre die Frage der Aetiologie der Haemochromatose angeschnitten. Auch hierüber ist in der Literatur viel berichtet worden. Die Angaben von Anschütz und Ungeheuer, daß das Pigment unmittelbar selbst der Giftstoff sei, der zur Zirrhose führt, trifft sicher nicht den Kern der Sache; denn auch physiologischerweise lagert sich Haemosiderin in der Leber ab, ohne daß eine Zirrhose entstehen muß. Daß das Pigment als Fremdkörper einen Reiz auf das Parenchym ausübt, ist bereits erwähnt, doch die Pigmentspeicherung als pathologischer Prozeß ist an sich ja schon Folge einer primären Störung. Rössle glaubt nun, daß es sich aetiologisch um ein spezifisch kapillartoxisches Gift handelt, das am retikulo-endothelialen Apparat angreift und somit die abnormen Pigmentspeicherungen bewirkt. Bei der Schädigung durch toxische Substanzen spielt insbesondere der Alkohol die größte Rolle. Es ist auch hinreichend bekannt, daß durch Alkoholabusus eine Leberschädigung und eine Leberzirrhose hervorgerufen werden kann. Gerade bei der Entwicklung einer Leberzirrhose wird in erster Linie, wie vorher schon erwähnt, das retikulo-endotheliale System in Mitleidenschaft gezogen. Andererseits ist die Leber dasjenige Organ, welches für die Umformung des Eisens verantwortlich zu machen ist. Außerdem sei als weitere Stütze dieser Angaben daran erinnert, daß die meisten Haemochromatosen mit Lebererkrankungen beginnen. Daß der Alkohol das wichtigste Moment in der Aetiologie der Haemochromatosen ist, beweist auch eine Statistik Simonds, der unter 40 Fällen mit Leberzirrhose 32 Pigmentzirrhosen mit stärkster Eisenablagerung fand. Bei allen 32 Fällen dieser Art stellte er anamnestisch Alkoholabusus fest. Besonders die chronische Einwirkung des Alkohols wirkt schädigend. Es gibt viele andere Lebergifte, die schon zu akuten Schädigungen führen, so die Vergiftung mit Phosphor, Arsen, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und gewisse Streptokokkentoxine. Alle diese schädlichen Agenzien spielen ebenso eine Rolle bei der Aetiologie der Haemochromatose.

Man könnte sagen, es handelt sich um alle diejenigen Stoffe, die eine Parenchymschädigung der Leber verursachen. In diesem Zusammenhange müßte natürlich auch die ascendierende Infektion der Gallenwege Berücksichtigung finden, soweit sie eine Hepatitis zur Folge hat. Auch hierbei kann es zu einer Mitbeteiligung des Retothels kommen. So sind also auch

Erkrankungen des Verdauungstraktus für die Aetiologie der Leberschädigungen und somit der Haemochromatosen verantwortlich zu machen. Bei der Zusammenstellung aller in der Literatur bekannt gewordenen Haemochromatoseerkrankungen bis zum Jahre 1928 stellte Bork unter 61 Fällen als aetiologisches Moment bei 38 Fällen chronischen Alkoholismus 15mal Magen-Darmstörungen, darunter 4 kombiniert mit Alkoholismus, 6mal Nikotinabusus und 2mal Bleivergiftungen fest.

Eigentümlich ist die Feststellung Schmorls, der die Ursache der Erkrankung in einer Pseudotuberkulose zu sehen glaubte. Er stützt sich da auf zwei von Lorey und Roman beschriebene Fälle.

Unter den übrigen Momenten spielen die gewerblichen Vergiftungen eine gewisse Rolle. Von Mallory wurde die chronische Kupfervergiftung angegeben. Am Tierversuch konnte er durch reichliche Kupferfütterung ein der menschlichen Haemochromatose ähnliches Bild erzeugen. Er glaubte, daß solche chronischen Kupfervergiftungen bei Menschen gar nicht selten seien, da z. B. der Genuß von mit Kupfersalzen konservierten Lebensmitteln oder Alkohol, der in Kupfergefäßen destilliert wurde, zu solchen Vergiftungen führt. Lubarsch dagegen widerlegte diese Annahme durch Tierversuche und durch die Tatsache, daß es bei gesunden Menschen reichlich kupferhaltige Lebern gibt. Auch Schönheimer lehnt die Kupferaetiologie der Haemochromatose ab. Er behauptet jedoch, daß eine erkrankte Leber die Tendenz zeigt, Kupfer in reichlichen Mengen zu speichern. Rosenberg beschreibt einen Fall von Haemochromatose, bei dem eine chronische Bleivergiftung als sichere Ursache angenommen wird. Auch die Frage der familiären Konstitution hat man für die Ursachen in Betracht gezogen. 2 Fälle von familiärer Haemochromatose sind von Wegener veröffentlicht. Ein ähnlicher Fall wird von Fritsch in der Literatur angegeben. Daß auch die Lues als Ursache angesprochen werden kann, ist theoretisch gut vorstellbar, da im tertiären Stadium oft Leberschädigungen auftreten. Auch die Salvarsanbehandlung führt bekanntlich nicht selten zu Hepatitiden.

Auch in dem hier dargestellten ersten Fall könnte man an diese Ursache denken, doch ist es wahrscheinlicher, daß hier der Alkoholabusus wieder in erster Linie zu berücksichtigen ist.

Noch schwieriger läßt sich die Frage nach dem aetiologischen Moment bei Fall 2 beantworten. Man könnte hier die im Jahre 1916 angeblich festgestellte Magen-Darm-Grippe in Betracht ziehen. Andererseits wäre in dieser Hinsicht auch an das bei der Verschüttung aufgetretene Trauma zu denken. Fritsch berichtet einen Fall von Haemochromatose nach Lebertrauma. Ueber die Frage der traumatischen Entstehung des Diabetes äußerten sich bereits zahlreiche Forscher in positivem Sinne. Ob das im Körper längere Zeit zurückgebliebene Eisengeschoß als auslösende Ursache im Fall 2 gewertet werden könnte, erscheint mehr als zweifelhaft. Als auslösende Ursache ist wohl die grippöse Allgemeininfektion mit Beteiligung des Magen-Darmtraktus, die dann eine Pankreatitis und Cholangitis mit anschließender Leberparenchymschädigung bewirkt hat, anzusehen. Oder aber die Pankreasschädigung ist ganz sekundär durch die Haemosiderineinlagerung hervorgerufen. Denn der Anamnese nach zu urteilen, bestand

zuerst eine Cholecystopathie, wie auch der dabei aufgetretene Ikterus beweist. Die krampfartigen Schmerzen in der Nabelgegend deuten vielleicht schon auf eine Pankreatitis hin. 1932, also 15 Jahre nach Anfang der Beschwerden, wurde eine rotgelbe Verfärbung festgestellt, damals war bereits die Milz palpabel, die Leber stark vergrößert; diese Tatsache spricht schon für eine hepatolienale Erkrankung. Die Hautverfärbung war sicher keine rein ikterische mehr, denn auch Bilirubin war nicht im Blut vermehrt. Im Urin war weder Bilirubin noch Urobilin nachweisbar. Daß auch bereits das Pankreas in Mitleidenschaft gezogen war, beweist die damals erstmalig festgestellte Glukosurie. Diese Symptome allein genügen schon zur Feststellung eines Bronzediabetes. Das Krankheitsbild hat sich hier demnach ziemlich langsam entwickelt.

In Fall 1 läßt sich der Beginn der Erkrankung garnicht feststellen. Die Hautpigmentation setzte hier als erstes Symptom ein. Ob zu der Zeit schon eine Zirrhose der Leber entwickelt war, läßt sich überhaupt nicht beurteilen, da der Patient nicht ärztlich untersucht worden war. Man könnte allerdings bei der fraglichen Hautpigmentation an eine Arsenmelanose denken, da der Patient mit Salvarsan behandelt wurde. Doch ist dies unwahrscheinlich, da die Hautpigmentation erst 6—7 Jahre nach der Salvarsanbehandlung auftrat. Außerdem ließ sich Arsen auch noch nicht in Spuren bei mehrmaligen Untersuchungen nachweisen. Ebenso trat die Orchitis erst viele Jahre nach der Infektion auf, so daß man hier wohl viel eher an einen Zusammenhang mit der Haemochromatose denken muß. Die später aufgetretene Herzmuskelschwäche kann als Folge der nunmehr festgestellten Leberzirrhose mit den dadurch bedingten Stauungserscheinungen gedeutet werden, andererseits läßt sich die Herzmuskelschwäche auch durch Haemofuscineinlagerung und somit als unmittelbare ursächliche Beziehung mit dem speziellen Krankheitsprozeß der Haemochromatose erklären. Es sei hier an den von Gennes, Delarne und Vericourt beschriebenen Fall von Haemochromatose mit Myokardschaden erinnert. Eine Glukosurie ist bei diesem Patienten nie beobachtet worden. Dennoch kann es sich auch hier nur um eine Haemochromatose handeln, wenn man an die Leberzirrhose, die Hautpigmentation und die Hodenatrophie mit den sexuellen Insuffizienserscheinungen denkt.

Differentialdiagnostisch kommt hier wohl nur die Adisonsche Krankheit in Betracht, wo eine hier nicht im geringsten angedeutete Hypotonie im Vordergrund steht. Die Befunde im einzelnen lassen nach den zuletzt erfolgten Untersuchungen der beiden Fälle in diagnostischer Hinsicht keine Zweifel mehr aufkommen.

Im Fall 1 steht die intensive dunkle Hautfarbe im Vordergrund. Durch die Probeexcision ist das Haemosiderin in der Epidermis nachgewiesen, wodurch differentialdiagnostisch die Arsenmalanose und die Addisonsche Krankheit schon ausgeschlossen werden kann. Letzte kommt schon wegen des normalen Blutdruckes hier nicht in Betracht.

Als zweites Syptom jetzt die Leberzirrhose. Die Leber ist hart und vergrößert. Eine einfache Stauungsleber ist es sicher nicht, da erstens der Bilirubinspiegel im Serum ziemlich stark erhöht ist und zweitens die Ergebnisse der Laevulosebelastungen eine, wenn auch nur leichte Paren-

chymschädigung beweisen. Ein Leberkarzinom kommt bei der normalen Blutsenkung, dem Allgemeinzustand des Patienten und der glatten Oberfläche des Organes kaum in Betracht. Demnach ist die hypertrophische Leberzirrhose wohl klinisch sichergestellt.

Der Milztumor als weiteres Symptom ist ebenfalls eindeutig vorhanden. Eine Mitbeteiligung des Pankreas ist wohl hier nicht anzunehmen, wie die Befunde der Funktionsprüfungen es zeigen. Auch der Blutzucker war stets normal.

Die anscheinend vorhandene Fibrosis testis wird höchstwahrscheinlich durch die Haemochromatose bedingt sein. Hier läßt sich mit Sicherheit nichts aussagen. Eine Probeexcision würde Aufklärung verschaffen, ob es sich um einen luetischen Prozeß oder um die zu vermutende Haemosiderinablagerung handelt.

Ueber die Herzfunktion wurde bereits gesprochen. Die jetzigen anginoiden Beschwerden sind mit an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit durch arteriosklerotische Prozesse der Kranzarterien bedingt und somit für den vorliegenden Krankheitsprozeß nicht spezifisch zu verwerten. Was die Herzmuskelbeschaffenheit anbetrifft, so muß man hier wohl eine immer mehr zunehmende braune Atrophie annehmen. Prognostisch liegt auch hier wohl die größte Bedeutung für das gesamte Krankheitsbild. Denn durch die Leberzirrhose ist das Herz bereits stärker belastet; auch die geringe Polyglobulie kann in dieser Beziehung nicht günstig wirken. Die Polyglobulie kann nun auch wieder verschiedene Entstehungsursachen haben. Sie kann erstens durch die starke Flüssigkeitszufuhr, wie aus der Anamnese bekannt ist, bedingt sein, dann aber auch durch die Schädigung des Retothels der Milz, wo normalerweise die roten Blutkörperchen zugrunde gehen, und drittens könnte das erhöhte Eisenangebot dafür verantwortlich gemacht werden. Interessant ist außerdem am Blutbild die enorm hohe Lymphozytose, die auch bei dem anderen Fall vorhanden ist. Eine relative Lymphocytose als Ausdruck einer chronischen Entzündung ist gewöhnlich nicht so stark. Eine lymphytische Leukaemie kommt auch nicht in Betracht bei der normalen Gesamtleukozytenzahl. Ob die Milzvergrößerung hier primär oder sekundär eine Rolle spielt und ob es sich um eine spezifische Erscheinung der Haemochromatose handelt, ist bisher nicht bekannt. Sonst scheint die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen normal zu sein, wie die Resistenzbestimmung es beweist. Blutungs- und Gerinnungszeit sind nicht verändert. Auch ist der Cholesteringehalt des Blutes nicht erniedrigt, was differentialdiagnostisch zur Abgrenzung gegen den Morbus Addison wiederum von Bedeutung ist. Was den Eisengehalt im Blut anbetrifft, so sind die Ergebnisse besonders kritisch zu werten. Die mäßige Erhöhung des Eisenspiegels besagt nichts Eindeutiges, denn hier liegen nur Befunde über einen Teil des im Blute kreisenden Eisens vor. Die Gesamteisenmenge läßt sich hieraus nicht annähernd berechnen. In quantitativer Hinsicht läßt sich hier kein Urteil fällen. Doch spricht die eindeutig vorhandene Eisenvermehrung im Blut auf jeden Fall für eine Störung im Eisenstoffwechsel. Interessanter wären die Nachforschungen über den Gesamteisengehalt der einzelnen Organe, was sich leider intra vitam nicht durchführen läßt. So sind z. B. bei Unter-

suchungen der Trockensubstanz von Haemochromatoselebern Werte von 2,8 bis 7,6 % Eisengehalt gefunden. Nach Hueck beträgt der Durchschnittsgehalt an Trockensubstanz der Leber an Eisen 0,05 %. Es handelt sich also um erstaunliche Erhöhung des Eisengehaltes. Nach Bunge enthält der Körper eines Erwachsenen 3,2 g Eisen, wovon mindestens 2,7 g im Haemoglobin enthalten sind. Nun fanden Hess und Zurhelle in einem Fall von Haemochromatose allein 38,7 g Eisen in der Leber. Es ist daher der Eisengehalt im kreisenden Blute nur von untergeordneter Bedeutung. In diagnostischer Hinsicht kann natürlich auch die geringste Eisenerhöhung im Blut schon eine entscheidende Rolle spielen. Nur ist hier zu bemerken, daß auch bei gesteigertem Blutzerfall, wie bei der Perniciosa und dem haemolytischen Ikterus eine Eisenerhöhung im Blute auftreten kann. Demnach handelt es sich bei diesen Krankheiten nicht um eine pathologische Eisenverarbeitung, denn hier werden die in abnormen Mengen zur Verfügung stehenden Eisenmengen regulär verarbeitet, d. h. ausgeschieden oder zum Haemoglobinaufbau benutzt. Es kommt jedenfalls dabei nie zu einer systematischen Eisenspeicherung im Organismus. So ist in unserem Falle die Eisenerhöhung im Blute zusammen mit den anderen Symptomen der Haemochromatose als sicheres, zu dem ganzen Krankheitsbilde passendes Zeichen zu werten. Die Untersuchungen auf Blei, Arsen und Kupfer ergaben negative Befunde, womit Erkrankungen durch chronische Vergiftungen mit diesen Metallen, die ganz ähnliche Erscheinungen besonders in bezug auf die Pigmentationen hervorrufen können, differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Ebenso schließt der negative Melaninbefund im Harn eine Pigmentveränderung aus, die durch melanotische Geschwülste hervorgerufen werden könnte. Endlich sei noch die Cholesterinbestimmung angeführt, die in diesem Falle Werte an der unteren Grenze der Norm bot, im Gegensatz zum Morbus Adison, wo das Cholesterin im Blut stark vermindert ist. Die sonstigen Untersuchungsbefunde bei diesem Krankheitsbild bieten keine Besonderheiten, als daß sie noch einmal besprochen werden müßten.

Ganz ähnlich ist nun das Zustandsbild des zweiten Haemochromatosepatienten. Ueber die aetiologisch in Betracht kommenden Tatsachen wurde bereits berichtet. Hier ist die Entwicklung der Hauptpigmentation von besonderem Interesse. Gewiß war auch in diesem Falle zuerst eine ikterische Hautverfärbung vorhanden als Ausdruck einer beginnenden Leber-Galleerkrankung. Doch ging bald darauf der Farbton ins Dunkelgelbe bis ins Rotgelbe über, wie niemals ein reiner Ikterus aussehen kann.

Bilirubin war nie im Blut erhöht. Im Harn zeigte es sich niemals, ebenso auch nicht Urobilinogen. Eine gelbe Verfärbung tritt nun auch bei Diabetikern auf, ohne daß im Hintergrund eine Haemochromatose stehen muß. Diese pseudoikterische Hautverfärbung, wie sie Altmann bei Diabetikern schildert, ist eine Xanthosis, die durch erhöhten Lipochromgehalt des Serums nach lipochromreicher Ernährung (Gemüsekost) auftreten kann. Dabei besteht stets eine Lipaemie mit erhöhtem Cholesteringehalt, wovon in diesem Fall keine Rede sein kann. Auch andere Pigmentationen müssen auch wieder hier ausgeschlossen werden, so Kupfer-, Arsen- und Bleiverfärbungen, wofür man hier auch anamnestisch keinen Anhaltspunkt finden

kann. Da die Verfärbung immer intensiver wurde und die Leber- und Pankreaszirrhose sich allmählich entwickelten, kann die Pigmentation der Haut nur als ein Symptom der Haemochromatose gedeutet werden.

Als auch die schwer durch Insulin zu beeinflussende Glykosurie auftrat, stand die Diagnose Bronzediabetes fest, zumal die Verfärbung bis ins Kastanienbraune ging. Am merkwürdigsten und in der Literatur noch nicht bekannt ist die Tatsache, daß die Verfärbung weitgehend zurückgehen konnte, ohne daß dabei der gesamte Krankheitszustand sich besserte. Inwieweit diese eigentümliche Remission der Hauptpigmentation auf die therapeutische Beeinflussung des Meerrettichs mit Weißwein zurückzuführen ist, läßt sich zur Zeit noch nicht beurteilen, da hierüber noch keine Erfahrungen gesammelt werden konnten. Theoretisch ist es kaum denkbar, daß durch eine derartige Therapie eine Verschiebung der Eisenablagerung im Körper, worum es sich doch offenbar hierbei handeln muß, eintreten kann. Bekannt ist die Tatsache, daß Meerrettich die Gallenproduktion anregt, also doch irgend wie auf die Leber einwirkt. So wäre es dann vielleicht möglich, daß auch die Eisenstoffwechselfunktion in der Leber vom Meerrettich beeinflußt werden kann. Andererseits ist es ebenso wahrscheinlich, daß durch andere, uns noch unbekannte Einflüsse die Hautpigmentation verändert werden kann, zumal wenn es sich um pathologische Einlagerungen handelt. Erinnert sei hier an dieser Stelle nochmals an die Versuche Dworaks, der durch regelmäßige Reisdiät eine gesteigerte Eisenausfuhr bewirkte. Man könnte hierbei vielleicht an eine Vitaminwirkung denken, wie das beim Reis in der Vitamin-B-Wirkung zum Ausdruck kommt. Es mag sein, daß ein ähnliches Vitamin im Meerrettich enthalten ist. Hier möge nur die Möglichkeit ausgesprochen werden, daß die Haemochromatose einer Avitaminose vielleicht gleichzustellen wäre.

Daß es sich in dem hier beschriebenen Bronzediabetesfall tatsächlich um eine Aenderung im Eisenhaushalt, wie die letzte Eisenuntersuchung im Blut ergab, handelt, geht aus der Erhöhung des Bluteisens um 4,55 mg % bei gleichzeitiger Abnahme der Hauptpigmentation nach der Meerrettich-Weißwein-Kur hervor. Man könnte diesen Befund als eine Ausschwemmung des Eisenpigmentes der Haut in das Blut deuten. Der eisenhaltige Harn zeugt dann auch von einer Ausscheidung des Elementes aus dem Körper. Prognostisch wird dieser Vorgang nicht allzu günstig bewertet werden können, denn die Pigmentzirrhosen zeigen wenig Heilungstendenz. Auch wird das intrazellukär gelagerte Haemosiderin aus bereits degeneriertem Parenchymgewebe nicht leicht herausgeworfen (siehe Vorgänge an der äußeren Haut), hinterläßt jedoch stets eine irreparable Schädigung des Organes, da es an Stelle hochwertigen Organparenchyms Bindegewebe setzt.

Der Krankheitszustand im ganzen ist bei dem Patienten auch schlechter geworden. Der Blutzucker steigt dauernd an trotz gleichmäßiger angepaßter Insulinbehandlung. So hat die Meerrettichtherapie, soweit hierbei eine Einwirkung auf den Krankheitszustand angenommen werden kann, sicher keine Bedeutung für einen objektiven Heilungsvorgang.

Das Pankreas scheint in diesem Falle besonders betroffen zu sein, wie die Werte des Blutzuckers und die öfters auftretende Acetonurie zeigen.

Auch die äußere Sekretion der Bauchspeicheldrüse ist in Mitleidenschaft gezogen, wie aus den Funktionsprüfungsbefunden ersichtlich ist. Die Leberzirrhose kann auch hier mit ziemlicher Sicherheit aus dem Palpationsbefunde angenommen werden. Eine Stauungsleber kommt bei der normalen Herzfunktion des Patienten wohl kaum in Betracht. Der Milztumor ist hier bedeutend größer als im ersten Fall. Das Blutbild zeigt auffallenderweise auch hier wiederum eine starke Lymphozytose. Vielleicht kann es zu einer derartig starken Lymphozytenvermehrung kommen, wenn es sich um chronisch entzündliche Vorgänge in so außerordentlich vielen Gewebsgebieten wie bei der Haemosiderinablagerung in den verschiedenen Organen handelt. Die sehr stark beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit weist auf immer noch akut entzündliche Prozesse hin und ist daher wohl auch prognostisch für dieses spezielle Krankheitsbild im Vergleich zu dem anderen Fall ungünstiger zu bewerten.

Von sonstigen Symptomen ist auch hier wieder eine mäßige Polyglobulie vorhanden, über deren Bedeutung vorher berichtet wurde. Auch die anderen Untersuchungsbefunde zeigen gegen den vorher geschilderten Fall keine Besonderheiten. Hier sind Veränderungen an den Testes und an dem Cor klinisch nicht nachweisbar. Im Vordergrund steht hier der schwere Diabetes, der an sich auch nur als Symptom der allgemeinen Haemochromatose zu bewerten ist.

Zusammenfassend sei über die beiden hier berichteten Krankheitsbilder nochmals als Hauptsymptome die Leberzirrhose, die Hauptpigmentation, die Milzschwellung und in dem einen Falle der Diabetes hervorgehoben. Bemerkenswert sind ferner die in der Literatur bisher noch nicht beschriebenen Befunde wie die Lymphozytose, die hier in beiden Fällen auffallend stark ist und zweitens die Veränderung in der Hautpigmentation nach der fraglichen Meerrettich-Weißwein-Therapie und die damit wahrscheinlich in Verbindung stehenden Aenderungen des Bluteisengehaltes.

Ueber das Vorkommen und die Häufigkeit der Haemochromatose läßt sich bis heute nur wenig Sicheres sagen, da bisher immer noch wenige Fälle klinisch kontrolliert werden konnten und auch in der Literatur selten beschrieben wurden. Nach der letzten eingehenden statistischen Aufstellung von Sheldon handelt es sich bisher um 304 Fälle in der Weltliteratur. Die meisten sind von französischen Autoren veröffentlicht worden, so daß man geneigt ist, anzunehmen, daß dort die Haemochromatose am häufigsten auftritt.

Eldh Sven weist auf die Seltenheit der Pigmentzirrhosen in Schweden hin. Aller Wahrscheinlichkeit nach tritt die Haemochromatose viel häufiger auf als man aus den Beschreibungen entnehmen kann, da ja viele Pigmentzirrhosen bei fehlender Hauptpigmentation überhaupt nicht erkannt werden.

Interessant ist die Tatsache, daß die Erkrankung fast nur bei Männern, ganz selten bei Kindern beobachtet wurde.

Die Prognose dürfte, allgemein gesprochen, in den meisten Fällen als infaust zu stellen sein, da es sich um einen bisher irreparablen Krankheitsprozeß handelt. Man hat hier noch nicht die Möglichkeit, kausale Therapie

zu treiben. Wenn auch in der Literatur einige Fälle beschrieben worden sind, bei denen der Krankheitsprozeß auf längere Zeit zum Stillstand kam, so gehen doch die meisten Kranken an den Insuffizienserscheinungen von einem oder verschiedenen Organen zugrunde. Als Todesursache kommt in der Mehrzahl der Fälle der Diabetes oder die Herzinsuffiziens in Frage; letztere entweder durch den Herzmuskelschaden infolge brauner Atrophie, also Haemofuscineinlagerung, oder aber sekundär durch die Rückstauung bei Leberzirrhose. Es scheint so, als ob die Haemochromatose ohne Diabetes eine günstigere Prognose hat. Ueber die Krankheitsdauer läßt sich nichts Einheitliches sagen. Sicher ist auch hier die Konstitution, die Schwere der Erkrankung von entscheidender Bedeutung.

Es sind Fälle bekannt, die in drei Jahren tödlich verliefen. Andererseits kann der Krankheitsprozeß über mehrere Jahrzehnte ausgedehnt sein. Auch in den beiden hier geschilderten Fällen wird sich keine günstige Prognose quoad vitam aufstellen lassen, wobei der Fall mit Diabetes sicher der prognostisch ungünstigere sein wird.

Wenn nun zum Schluß noch die Rede von der Therapie sein wird, so muß man sich heute noch mit einer rein symptomatischen Behandlung der Haemochromatose begnügen. In dem einen Falle wird man die Herzinsuffizienz zu bekämpfen suchen. In dem anderen Fall wird die Insulintherapie vorherrschend bleiben. In Fällen ohne Diabetes läßt sich eine Therapie zur Stützung der Leber in Form von Insulin mit Traubenzucker durchführen.

Von Eppinger wurde der Versuch einer kausalen Therapie vorgeschlagen, und zwar sollte das reticuloendotheliale System durch Tolmylendiamin und ähnliche Derivate gekräftigt werden. Erfahrungen liegen auf diesem Gebiete bisher nicht vor. Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, daß sowohl in der Aetiologie, in der funktionellen Pathogenese als auch in der Therapie der Haemochromatosen Vieles noch unerforscht ist.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, E.: „Assimilation von Eisen"
Z. Biol. 39, 113, 195, 487 1900

Anschütz, W.: „Ueber den Diabetes mit Bronzeverfärbung"

Altmann, M.: „Ueber pseudoikterische Hautverfärbungen bei Diabetikern". Arch. f. Verdauungskrk., Bd. 42, H. 4. S. 531–536 1928

Althausen, T. L. und W. J. Kerr: Endokrinologie, Bd. 11, Nr. 5, S. 377–442 1927

Aschoff, L: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1928

Berovic. R.: „Beitrag zur Rolle der Leber bei Diabetes mellitus". Mü. Med. Wo. 1931, II. 1389–1396

Bork: Virch. Arch. Bd. 269, S 178 1928

Callender, G. R.: „Haemochromatosis". Inf. clin., Bd. 2, Ser. 38, S. 268–270 1928

Darnall, J. R.: „Haemochromatosis". Ann. int. med. 8, 1121–1137 1935

Donalson, R.: Guy's Hosp. Rep. 79, 28–44, 1929

Dunn u. M. Telling: Brit. Journ. of. Med. Nr. 317 1921

Dworak, R.: Mü. Med. Wo. I 743–745 1929

Eppinger: „Die hepatolienalen Erkrankungen" 1929

Eppinger: „Das retikulo-endotheliale System", Wien, Kli. Wo. 1922

Falta, W.: Med. Klin. 1935, II. 1157–1160

Flinn, F und W. C. v. Glahn: J. of exper. Med. 49, 5–20 1929

Frisch, K.: Wien. Arch. f. inn. Med. 1929

Gennes, L., de, Delarn u. de Vericourt: Bull. Soc. med. Hop. Paris, III. s. 51 1088–1097 1935

Gerbis, H. und Rosenberg: „Bronzediabetis und Blei" Kli. Wo. Jg. 7, Nr. 11, S. 505, 1828, I

Goerl, P.: Kli. Wo. Jg. 6, Nr. 28, S. 1334–36 1927

Habs, H.: Kli Wo. 1931 I 935–936

Hauser, R.: Aus Henke-Lubarsch, Bd. 5 I. T. 1930

Hueck: Pigmentstudien. Beitr z Path. Anat. u. z allg. Path. 52 1912

Katsch, G.: Deu. Med. Wo. 1928, II 1508–1511

Kühl: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 1924

Labbe, M., R. Boulin, Fl. Napoeux u. P. Ulray: Bull. Soc. med. Hop. Paris III, s. 51, 1738–1742

Labbe, M., R. Boulin u. M. Petresco: Ann. Med. 37, 5–39 1935

Loeper, M. J. Rangvier u. A. Lesure: Bull. Soc. med. Hop. Paris 1928, II. 1279–1283 Bd. 44.

Lubarsch: Kli. Med. Wo. S. 1749 1927

Lichtwitz: „Klinische Chemie" 1930

Mallory, Parker u. N. Nye: J. of. Med. Res. 42, Nr. 5 1921

Mallory: Arch. of int. Med. Bd. 37, Nr. 3 S. 336-362 1926
Ramage u. Sheldon: „Kaemochromatosis" Quart. of. J. Med. 4, 121–129 1935
v. Recklinghausen: Tagebl d. Naturforsch. 1889
Rößle, R.: Aus Henke-Lubarsch, Bd. 5, I, S. 415 1930
Saxl und Donath: Wien. Kli. Wo. 1925
Schönheimer, R. u. W. Herkel: Kli. Wo. S. 1449 1930
Schmorl: Mü. Med. Wo. 1920
Sheluon: Ih. Quart. Journ. of Med. Bd. 21, Nr. 81 S. 123, 127 1927
Simmonds: Berl. Kli. Wo. 1909
Straeter: Virch. Arch. Bd. 216, S 86 1914
Thannhauser: „Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten" München 1929
Ungeheuer: Virch. Arch. Bd. 216 S. 86 1914
Wegener, H.: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 107, S. 113–132 1928

Lebenslauf.

Als Sohn des Chemikers Professor Dr. Hartwig Klut wurde ich am 7. Februar 1911 in Berlin-Friedrichshagen geboren. Ich besuchte das Realgymnasium zu Berlin-Lichterfelde und erlangte dort im Jahre 1930 das Zeugnis der Reife.

Mein Medizinstudium absolvierte ich in Berlin, wo ich im Sommer 1933 das Physikum und im Herbst 1935 das medizinische Staatsexamen bestand.

Seit Januar 1936 war ich an der III. Med. Universitätspoliklinik in Berlin als Medizinalpraktikant tätig.

Wilhelm Klut.